

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 2 2018

КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ



Нам 20 лет

- Сердечно-сосудистые события у пациентов на гемодиализе
- Интрамуральный ход коронарных артерий
- Артериальная гипертензия
- Анализ ЭКГ в амбулаторной практике
- Гипотензивная терапия коморбидного больного

- Язвенный колит
- Биологическая терапия при ВЗК
- Лактазная недостаточность
- Дисфункция сфинктера Одди
- Синдром раздраженного кишечника
- Вздутие живота и газообразование
- Антацид с мультитаргетным воздействием

Страничка педиатра

- Профилактика острых респираторных инфекций
- Переход от грудного вскармливания на смешанное или искусственное

Актуальная тема

- Прегравидарная подготовка при бактериальном вагинозе

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

**X Ежегодный Всероссийский Конгресс
по инфекционным болезням с международным участием**
Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы
26–28 февраля 2018 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Соорганизаторы

- Национальное научное общество инфекционистов
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический организатор

ООО «Медицинское маркетинговое агентство»

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Профилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями
- Инновации в системе преподавания эпидемиологии и инфекционных болезней в высшей школе

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **1 декабря 2017 г.** через сайт www.congress-infection.ru направить в Оргкомитет заявку, содержащую данные о форме участия, докладчике, название и тезисы доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru до **20 февраля 2018 г.** Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее **25 декабря 2017 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **1 февраля 2018 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 26-28 февраля 2018 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 26 февраля с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 28 февраля 2018 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Рябыкина Кристина Тел.: +7 (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Конгресса

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: +7 (495) 517-7055; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валериевич Тел./факс: +7 (495) 518-4791; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Соловьева Татьяна Викторовна Тел./факс: +7 (495) 660-6004 E-mail: infection@mm-agency.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: +7 (495) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Лечащий Врач

№2 февраль 2018

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2018 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 6.02.2018 г.

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» — 38300

«Каталог российской прессы» — 99479

Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский полиграфический комбинат»,
142400, Московская обл., г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 406

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции. Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



*Дорогие коллеги, авторы
и читатели нашего журнала!*

В далеком 1998 году в феврале вышел первый номер журнала «Лечащий Врач». Время летит очень быстро, если оно заполнено интересным делом, множеством событий и встреч. Прошло 20 лет. Журнал «Лечащий Врач» шел в ногу со временем, переживая все радости и невзгоды вместе со всей страной. Он неизменно оставался интересным для наших читателей, о чем свидетельствуют и письма в редакцию, и высокие рейтинги и отзывы ученых. Журнал востребован, это радует и обязывает держать рабочую планку так же высоко, как это у нас принято.

*С уважением,
главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*

Лечащий Врач

Февраль 2018, № 2

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе/ О. А. Билевич, Н. В. Овсянников, Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева О. М. Куликова	6
Prediction of fatal cardiovascular events in hemodialysis patients/ O. A. Bilevich, N. V. Ovsyannikov, E. N. Loginova, G. I. Nechaeva, O. M. Kulikova	6
Интрамуральный ход коронарных артерий: обзор литературы и клиническое наблюдение/ Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Ю. В. Терещенко, М. И. Шупина, Е. Н. Логинова, Е. В. Надей	10
Intramural course of coronary arteries: review and case-report/ G. I. Nechaeva, I. V. Druk, Yu. V. Tereshchenko, M. I. Shupina, E. N. Loginova, E. V. Nadei	10
Возможности оценки регресса гипертензионных изменений левого желудочка на фоне медикаментозной терапии артериальной гипертензии при помощи усредненной ЭКГ в сравнении с традиционной ЭКГ и эхокардиографией/ О. И. Чиндарева, А. А. Семенкин, Н. В. Махрова, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова	14
Possibilities of evaluation of left-ventricular hypertensive changes regression during antihypertensive treatment by means of averaged ECG versus traditional ECG and echocardiography/ O. I. Chindareva, A. A. Semekin, N. V. Makhrova, G. I. Nechaeva, E. N. Loginova	14
Алгоритмы анализа ЭКГ в амбулаторной практике/ Т. В. Чегаева, Е. О. Самохина, Т. Е. Морозова	20
Algorithms of ECG analysis in outpatient practice/ T. V. Chegaeva, E. O. Samokhina, T. E. Morozova	20
Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства?/ А. С. Скотников, Д. Ю. Юдина, Е. Ю. Стахнёв	24
Hypotensive therapy of a comorbid patient: what is the basis for choosing the right drug?/ A. S. Skotnikov, D. Yu. Yudina, E. Yu. Stakhnev	24
Под стекло	31
Under the glass	31

Коллоквиум

Colloquium

**Эффективный отечественный месалазин в терапии язвенного колита/**

И. Н. Ручкина, О. В. Князев, И. Е. Трубицына, Н. А. Фадеева, Е. А. Добролюбова, С. В. Белоусов, С. Г. Хомерики, А. И. Парфенов32

Effective domestic mesalazine in the therapy of ulcerative colitis/

I. N. Ruchkina, O. V. Knyazev, I. E. Trubitsina, N. A. Fadeeva, E. A. Dobrolyubova, S. V. Belousov, S. G. Khomeriki, A. I. Parfenov32

Возможности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне беременности/

О. В. Гаус, В. А. Ахмедов, Т. С. Жаброва 38

Possibilities of biological therapy application in intestinal inflammatory diseases

against the background of pregnancy/ O. V. Gaus, V. A. Ahmedov, T. S. Zhabrova . . 38

Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции/

С. В. Бельмер 41

Lactase insufficiency: ethiology and approaches to correction/

S. V. Belmer. 41

Место тримебутина в консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди/

Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева47

Role of trimebutine in conservative therapy of Oddi's sphincter dysfunction/

E. Yu. Plotnikova, T. Yu. Gracheva47

Эффективность масляной кислоты и инулина у больных синдромом**раздраженного кишечника: результаты многоцентрового исследования/**

С. В. Левченко, И. А. Комиссаренко, А. А. Голохвастова, Е. В. Мороз, Л. Н. Павлова, Л. И. Лесняк, Т. М. Назаркина, Ю. В. Сергеева, Н. Э. Белянская, А. М. Фазылзянов, Л. И. Володавчик, О. Ю. Мищерина, Е. Н. Борисова, Д. А. Титов, В. С. Петракова, Н. Л. Гигилева, Т. Е. Раменская 53

Efficiency of butyric acid and inulin in patients with irritable bowels syndrome:**results of multicenter study/** S. V. Levchenko, I. A. Komissarenko, A. A. Golokhvastova,

E. V. Moroz, L. N. Pavlova, L. I. Lesnyak, T. M. Nazarkina, Yu. V. Sergeeva, N. E. Belyanskaya, A. M. Fazylzyanov, L. I. Volodavchik, O. Yu. Mischerina, E. N. Borisova, D. A. Titov, V. S. Petrakova, N. L. Gigileva, T. E. Ramenskaya53

Вздутие живота и газообразование: современные возможности лечения/

Л. И. Буторова, Н. Г. Кадникова, М. А. Осадчук, Т. Э. Плавник, Г. М. Токмулина . . .61

Bloating and gas formation: modern opportunities for treatment/

L. I. Butorova, N. G. Kadnikova, M. A. Osadchuk, T. E. Plavnik, G. M. Tokmulina61

Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-

фармакологическое эссе/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. А. Максимов67

Magaldrate as an antacid with multi-target effect: clinical-pharmacological essay/

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, V. A. Maksimov67

Новые методы профилактики острых респираторных инфекций/

С. В. Николаева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов74

New methods of acute respiratory infection prevention/ S. V. Nikolaeva,

D. V. Usenko, A. V. Gorelov74

Питание здоровых детей при переходе от грудного вскармливания на смешанное или искусственное. Взгляд педиатра/

Т. Н. Елкина, Е. А. Суровикина, О. А. Грибанова . . .77

Nutrition of healthy children in transition from breast feeding to mixed or artificial

feeding. Pediatrician's view/ T. N. Elkina, E. A. Surovikina, O. A. Gribanova77

Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров

при частых рецидивах бактериального вагиноза/ Н. И. Тапильская,

М. А. Шахова82

Preconception preparation of a married couple, involving the both partners,

in frequent occurrences of bacterial vaginosis/ N. I. Tapilskaya, M. A. Shakhova . . .82

Последипломное образование88

Postgraduate education.88

Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев/ V. L. Golubev, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, Москва

Н. А. Коровина/ N. A. Korovina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Нужно ли ждать эпидемию гриппа в России?

Вслед за Австралией в Европе официально объявлена эпидемия гриппа. И если от предыдущей вспышки в 2016 г. страдали прежде всего люди старше 75 лет, то в этом году самым уязвимым оказалось трудоспособное население в возрасте 15–64 лет и с хорошим статусом здоровья. Европейские эпидемиологи полагаются на действие противогриппозной вакцины, ожидая профилактической эффективности в 60–70%. Австралийское министерство здравоохранения менее оптимистично и оценивает эффективность проведенной вакцинации в 10%.

Нужно ли ждать эпидемию в России, стоит ли прививаться и как помочь собственному организму, разъясняет С.В.Рязанцев, д.м.н., профессор, замдиректора ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» МЗ РФ.

«Вероятность того, что в этом году эпидемия затронет и Россию, довольно высока. Доминирующим штаммом в Европе является вирус А (H1N1), у этого есть свои плюсы и минусы. Плюс в том, что он уже был в России в 2009 г. и именно он учтен в используемой в 2017 г. вакцине. Минус — у штамма высокая вирулентность и контагиозность, что означает быстрое распространение и довольно тяжелое течение болезни. Но прививаться сейчас — в преддверии всплеска заболеваемости — эпидемиологи не рекомендуют».

Остается риск проникновения в Россию и другого штамма, который циркулирует в США и Австралии, — это вирус гриппа А (H3N2). В Южной Корее зафиксирован штамм птичьего гриппа А (H5N6), о чем российский Роспотребнадзор еще в декабре предупредил тех, кто планирует посетить Олимпиаду.

«Стоит оценивать ситуацию ответственно: среди всех респираторных вирусов именно грипп вызывает больше всего осложнений, в том числе и с летальным исходом. Вместе с тем мониторинг Роспотребнадзора показывает, что в тех регионах, где порог заболеваемости по гриппу не достигнут, началось распространение вирусов негриппозной этиологии, учитываемых как ОРВИ. Важность профилактики и своевременного лечения бесспорна в обоих случаях».

Лечиться в России. Есть ли перспективы у медицинского туризма

Российские врачи одни из лучших в мире, но для развития медицинского туризма все еще существует много барьеров.

Количество иностранцев, приезжающих в Россию на лечение, за последние два года увеличилось почти в два раза. В 2016 году, по данным Российской ассоциации медицинского туризма, страну посетило почти 20 000 медицинских туристов, столько же — в I квартале 2017 года. Минздрав планирует увеличить это число до 500 000 человек в год. Однако готова ли наша система оказания медицинской помощи к такому потоку иностранных пациентов? И в чем мы значительно отстаем?

Положение стран на рынке медицинского туризма меняется. Если еще лет пять назад лидирующие позиции занимали США, Германия и Израиль, то сегодня уровень популярности этих стран у медицинских туристов сильно упал. Согласно рейтингу Health Care Outcome, в первую пятерку входят Сингапур, Италия, Япония, Швейцария, Австралия. Израиль находится на 10-й строчке рейтинга. Активную позицию занимают на рынке восточные страны: Таиланд, Индия, Малайзия. Например, с целью лечения Таиланд в 2015 году посетило более 3 млн человек, а Малайзию — около 1 млн.

Постепенно игроком этого рынка становится Россия. Согласно экспертным данным, Россия впервые вошла в список стран, где можно получить качественную и относительно недорогую медицинскую помощь.

Новый препарат против вируса Эболы доказал эффективность в лаборатории

Открытие механизма действия вируса позволило создать эффективное лекарство. Марбургские ученые из Немецкого центра инфектологии (DZIF) сообщили об успешных испытаниях нового препарата, который доказал эффективность против вирусов Эболы на клеточных культурах. Вирусы перестали размножаться в зараженных клетках под действием лекарства. Результаты исследования опубликованы в журналах PNAS и Molecular Cell. Для размножения вирусам Эболы необходим белок VP30, а также нуклеопротеин вируса и фермент клетки хозяина: фосфатаза PP2 A-B56. Ученые из Марбурга создали вещество-двойник, которое взаимодействует как с ферментом фосфатазой, так и с вирусным нуклеопротеином. Двойник вытесняет нуклеопротеин, что приводит к разделению VP30 и PP2 A-B56. В результате останавливается размножение вируса. Несмотря на успешность испытаний на клеточных культурах, нельзя исключать возможных побочных эффектов в медицинской практике.

Уроки вежливости: 50 тысяч врачей обучат «бесконфликтному общению»

В 2018 г. Департамент здравоохранения Москвы начнет программу «дополнительного обучения», в которой должны принять участие не менее 50 тысяч врачей и других представителей медперсонала московских поликлиник.

По сообщению ведомства, набор на курсы уже завершен, и в ближайшее время образовательный центр Департамента здравоохранения начнет отрабатывать с медиками «управленческие навыки», «стандарты приема пациентов», а также «профилактику конфликтных ситуаций».

Образовательный центр Департамента здравоохранения Москвы функционирует с октября 2017 г., и за первые три месяца работы обучение прошли уже порядка пяти тысяч специалистов. Программа занятий учитывает специальность и должность слушателя, и особое внимание уделяется повышению квалификации «сотрудников и администраторов входных групп». В сообщении ведомства отмечается, что первыми проходят обучение работники, которые «встречают пациентов при входе в поликлинику и помогают сориентироваться в порядке получения медицинских услуг».

«Образовательный центр — это наш собственный корпоративный университет, в котором предусмотрены как программы дистанционного обучения, так и очные занятия. В учебных помещениях полностью воспроизведены рабочие места специалистов, на которых отрабатываются навыки коммуникации и разрешения конфликтных ситуаций с приглашением экспертов, которые выступают в роли пациентов и дают обратную связь участникам», — отметил руководитель столичного департамента А. Хрипун.

По его словам, формирование «корпоративной культуры столичного здравоохранения» будет способствовать повышению качества медицинских услуг в столице. «Мы убеждены, что такой подход является определяющим для создания в наших поликлиниках условий, максимально комфортных как для пациентов, так и для сотрудников», — заключил А. Хрипун.

Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе

О. А. Билевич*, ¹, кандидат медицинских наук

Н. В. Овсянников*, доктор медицинских наук

Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

О. М. Куликова**, кандидат технических наук

* ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** ФГБОУ ВО СиБАДИ, Омск

Резюме. У больных, находящихся на гемодиализе, для прогнозирования фатальных сердечно-сосудистых событий может быть целесообразным дополнительное исследование сердечно-сосудистой системы, включающее определение вариабельности сердечного ритма с проведением активной ортостатической пробы и оценку скорости пульсовой волны методом фотоплетизмографии.

Ключевые слова: гемодиализ, прогнозирование, сердечно-сосудистые события, вариабельность сердечного ритма, скорость пульсовой волны.

Abstract. It is reasonable to perform an additional examination of the cardiovascular system in hemodialysis patients, including the definition of HRV with an active orthostatic test and evaluation of the pulse wave velocity by photoplethysmography to predict the fatal cardiovascular events.

Keywords: hemodialysis, prediction, cardiovascular events, heart rate variability, pulse wave velocity.

На сегодняшний день близкая к пандемии распространенность хронической болезни почек (ХБП) обуславливает значительную нагрузку на общественное здравоохранение во всем мире. Популяция больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), за последние 20 лет увеличилась более чем в 4 раза [1, 2]. Терминальная стадия заболевания почек связана с высокой смертностью, несмотря на успехи современной ЗПТ и фармакологические вмешательства. Основной причиной смерти пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), являются сердечно-сосудистые события — до 50% [3–6].

Используемые на сегодняшний день алгоритмы прогнозирования сердечно-сосудистого риска, такие как шкалы SCORE и Framingham, в определенной мере недооценивают риск развития сердечно-сосудистых событий в популяции больных, находящихся на ГД [7, 8]. Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована обратная связь между частотой сердечно-сосудистых событий и некоторыми традиционными факторами риска в популяции диализ-

ных больных, например, уровнем холестерина [9–12]. Таким образом, исследования, направленные на выявление дополнительных информативных предикторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, находящихся на ГД, позволят совершенствовать методы профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии у данной когорты больных.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 83 больных с хронической болезнью почек 5-й стадии, наблюдавшихся в отделении амбулаторного диализа БУЗОО ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова (г. Омск). В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, тяжелыми нарушениями ритма сердца и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 55%). ГД проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 часа) на аппаратах «искусственная почка» Innova фирмы «Gambro» с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Исследование вариабельности сердечного ритма осуществлялось

на аппаратно-программном комплексе «ВНС-микро» («НейроСофт», Иваново). Пациентам была выполнена 5-минутная электрокардиография в положении лежа и в ортостазе [13]. Исследование жесткости сосудистой стенки артерий осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PCA 2000. Для оценки жесткости артерий использовался показатель скорости пульсовой волны (СПВ), регистрируемой фотоплетизмографически [14]. Фактические значения СПВ сравнивались с должными, которые рассчитывались по запатентованной формуле [15]. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6.0 (русифицированная версия) и возможностей программы Microsoft Excel. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения признаков определялся визуально и методом Шапиро–Уилка. Рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$) при нормальном распределении признака, медиана и квартили (Me (P25; P75)) при распределении, отличном от нормального. Для решения задачи классификации и прогнозирования использован метод построения дерева решений, алгоритм C 4.5 [16]. Для оценки выживаемости без сердечно-сосудистых событий использовался метод Каплана–Майера, сравнение выживаемости в груп-

¹ Контактная информация:
bilewich@mail.ru

пах больных проводилось при помощи лог-рангового критерия.

Результаты

В табл. 1 представлены основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели обследуемых пациентов.

Так, медиана ряда показателей (АД, ИМТ, Хс) не превышала пороговых значений традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [17]. Фактические значения СПВ статистически значимо превышали должные (СПВ должн. 7,58 (7,12; 8,24) м/с), $p = 0,013$. При исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР) были выявлены низкие значения временных и частотных показателей как при фоновой записи, так и в ортостазе (табл. 2), что свидетельствовало о снижении вегетативных влияний на сердечный ритм и несбалансированной реакции вегетативной нервной системы (ее ареактивность) в ответ на ортостатическую пробу.

В процессе наблюдения за пациентами в течение 4 лет умерло 28 (33,7%) больных. В структуре причин смерти преобладали сердечно-сосудистые события (60,7%): острое нарушение мозгового кровообращения (25%), внезапная сердечная смерть (21,4%), острый инфаркт миокарда (14,3%).

Для выявления закономерностей возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий в исследуемой группе использован метод построения «дерева решений», алгоритм С 4.5, позволяющий в наглядной форме представлять закономерности влияния клинических и лабораторно-инструментальных показателей на возникновение сердечно-сосудистых событий (рис. 1) [16].

Наиболее значимыми показателями, оказывающими влияние на прогноз и, вследствие этого, вошедшими в «дерево решений», стали возраст, длительность гемодиализа, стаж АГ, Хс, СПВ, а также ряд параметров ВСР, в зависимости от полученных значений и сочетания которых больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий и показателем общей мощности спектра ВСР в ортостазе (ТРо) менее 104 мс^2 — подгруппа 1; с показателем ТРо более 104 мс^2 , но находившиеся при этом на ГД более 193 месяцев, — подгруппа 2; находившиеся на ГД менее чем 193 месяца, с показателем ТРо более 104 мс^2 , но со значением Хс менее 3,25 ммоль/л и показателем СПВ более 8,6 м/с — подгруппа 3; находившиеся

Таблица 1
Характеристика обследуемых пациентов по основным клиническим, лабораторным и инструментальным показателям

Показатели	Значение (Ме (P25; P75))
Возраст, лет	56 (43; 61)
Мужчины/женщины, п (%)	43 (52)/40 (48)
Стаж ГД, мес	37 (14; 66)
Стаж АГ, мес	132 (84; 240)
АДс, мм рт. ст.	140 (120; 150)
АДд, мм рт. ст.	80 (70; 90)
ИМТ, кг/м ²	25,2 (22,3; 29,3)
Гемоглобин, г/л	105 (92; 115)
Альбумин, г/л	39,5 (37; 42)
Креатинин, мкмоль/л	670 (570; 780)
Хс, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,6)
ИММЛЖ, г/м ²	190,95 ± 57,2
Фракция выброса, %	66,3 ± 5,74
СПВ, м/с	9,3 (8,2; 10,7)

Примечание. ГД — гемодиализ, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДс — систолическое АД, АДд — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, Хс — общий холестерин, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СПВ — скорость пульсовой волны.

Таблица 2
Показатели ВСР больных, находящихся на гемодиализе

Параметры ВСР	Фоновая запись	Ортостаз
SDNN, мс	20,0 (14,0; 25,0)	22,0 (12,0; 29,0)
RMSSD, мс	12,0 (8,0; 18,0)	10,0 (5,0; 18,0)
pNN50, %	0,0 (0,0; 0,61)	0,0 (0,0; 0,72)
K30/15	-	1,03 (1,01; 1,08)
TP, мс ²	433 (211; 760)	578 (184; 888)
HF, мс ²	68,6 (27,8; 184)	27 (11,7; 139)
LF, мс ²	104 (50,5; 215)	86,4 (34; 208)
VLF, мс ²	241 (132; 366)	347 (162; 630)
LF/HF	1,60 (0,71; 3,11)	2,51 (1,18; 4,45)

Примечание. SDNN (standard deviation of the NN interval) — стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов R-R (N-N); RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N; pNN50, % — процент (доля) последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс; K30/15 — отношение минимального значения (R-R15) к максимальному (R-R30) от начала ортостатической пробы. TP (total power) — показатель общей мощности спектра ВСР; HF (high frequency) — высокочастотный компонент спектра; LF (low frequency) — низкочастотный компонент спектра; VLF (very low frequency) — очень низкочастотный компонент спектра; LF/HF — индекс вагосимпатического воздействия.

на ГД менее чем 193 месяца, с показателем ТРо более 104 мс^2 , значением Хс более 3,25 ммоль/л, но при этом со значением индекса вагосимпатического воздействия (LF/HF) более 3,1 и в возрасте моложе 51 года, стажем АГ более 108 месяцев — подгруппа 4. Пациенты, не вошедшие в группу 1 согласно «дереву решений», были отнесены к группе 2. Анализ сравнительной выживаемости больных, отнесенных к группе 1, по отношению к больным группы 2 представлен на рис. 2.

Согласно проведенному анализу, однолетняя выживаемость в группе 1 составила 61%, двухлетняя — 33%, трехлетняя — 11%, четырехлетняя — 0%, максимальный срок наблюдения в группе 3,3 года. Однолетняя выживаемость в группе 2 составила 100%, двух-, трех- и четырехлетняя — 98%. Различия между группа-

ми статистически значимы ($p < 0,001$). Проведенный сравнительный анализ позволил предложить метод прогнозирования фатального сердечно-сосудистого события в виде формирования условий, включающих прогностически значимые параметры, их сочетания и диапазоны значений, при наличии которых у больных, находящихся на ГД, наступают фатальные сердечно-сосудистые события (табл. 3).

В соответствии с условием 1, неблагоприятный прогноз имеют больные, находящиеся на ГД, при значении параметра ТРо менее 104 мс^2 . Если показатель ТРо имеет величину, равную или большую 104 мс^2 , то на прогноз начинает оказывать влияние ряд других факторов, прогностически неблагоприятное сочетание которых отражают условия 2, 3 и 4. В соответствии с условием 2, больные, находящиеся на ГД более 193 месяцев,

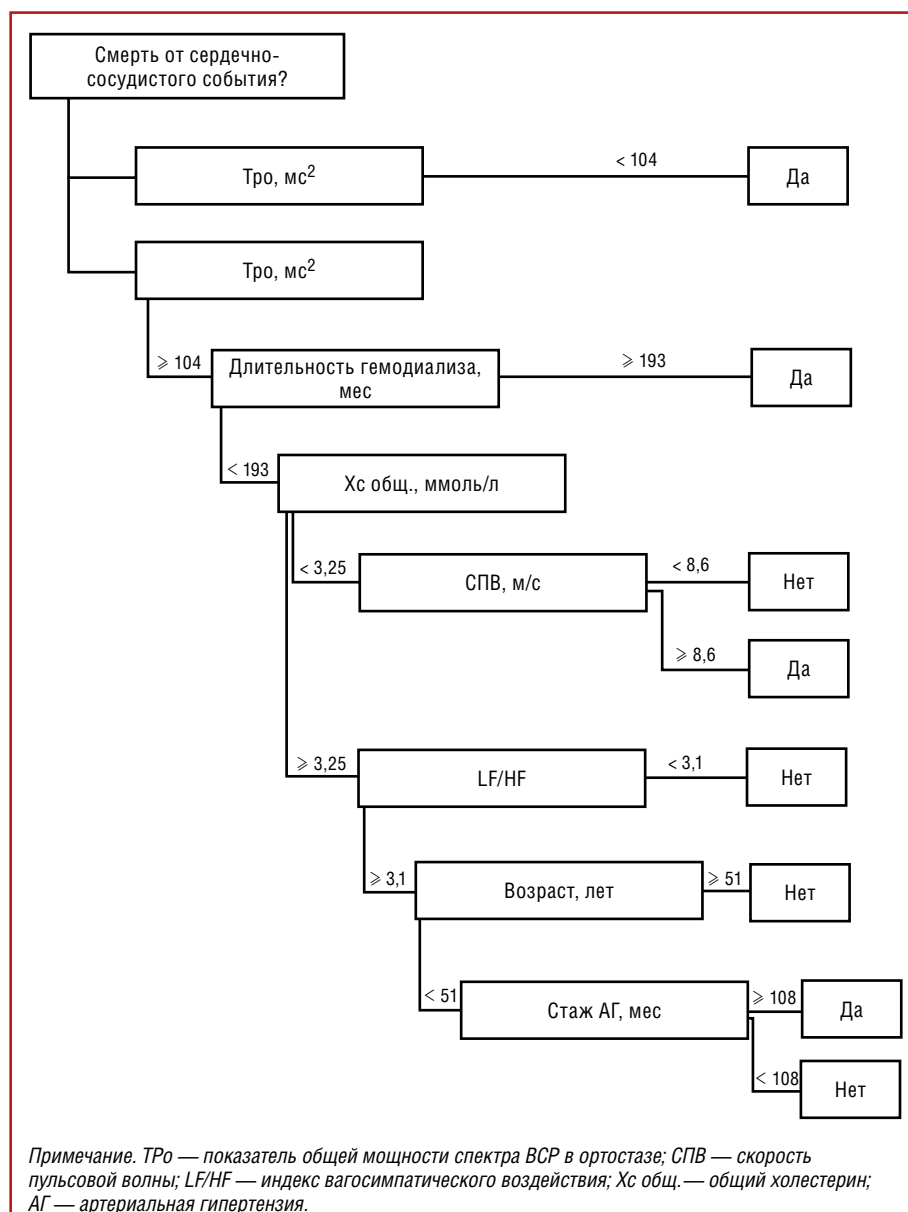


Рис. 1. «Дерево решений»

имеют плохой прогноз, даже при значении ТРо более 104 мс². Между тем для больных, находящихся на ГД менее 193 месяцев, неблагоприятным является сочетание низких значений общего Хс (менее 3,25 ммоль/л) и повышения СПВ более 8,6 м/с (согласно условию 3). В соответствии с условием 4, при значении Хс выше 3,25 ммоль/л, прогностически значимыми факторами становятся возраст моложе 51 года при стаже АГ более 108 месяцев и повышенные значения индекса вагосимпатического воздействия при фоновой записи ВСР (LF/HF) более 3,1, обусловленного усилением симпатических влияний.

При проверке достоверности предложенного метода прогнозирования, среди обследованных пациентов условию

1 соответствовали 6 человек, к моменту завершения исследования все они умерли, при этом 5 — от сердечно-сосудистых событий. Все больные, параметры которых соответствовали условиям 2, 3 и 4, умерли от сердечно-сосудистых событий. Следовательно, из 18 больных, умерших от сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения, 17 были распознаны правильно.

Таким образом, предложенный метод позволяет с достаточно высокой точностью прогнозировать смерть от сердечно-сосудистого события у больного с ХБП 5-й стадии (ХБП С5), находящегося на ГД, в зависимости от диапазона значений и сочетания показателей ВСР, СПВ, значений Хс, а также возраста, продолжительности диализной терапии и стажа АГ.

Обсуждение

Прогнозирование сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, по-прежнему остается нерешенной проблемой, поскольку влиянием «традиционных» факторов риска не всегда удается объяснить высокий кардиоваскулярный риск. Вышеописанный метод прогнозирования позволил выявить связь наступления фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, с показателями ВСР, СПВ, Хс, а также возраста, продолжительности ГД и стажа АГ: из 18 пациентов, умерших от сердечно-сосудистых событий за период наблюдения, 17 были правильно распознаны при применении разработанных условий. При этом значения Хс не превышали общепринятого порогового значения, что подтверждает исследование К. Kalantar-Zadeh, в которых продемонстрирована прямая связь между низкими значениями Хс и сердечно-сосудистой смертностью больных, находящихся на ГД [9]. Исследования Y. Liu и J. Coresh также подтвердили ассоциацию повышенного уровня Хс с более низким уровнем смертности у пациентов на гемодиализе, однако данное утверждение было верным только у пациентов, имевших признаки воспаления и белково-энергетической недостаточности, а у больных без этих признаков высокий уровень Хс был предиктором смерти и сердечно-сосудистых событий [10]. Кроме того, в ряде крупных исследований было продемонстрировано, что применение статинов у больных на программном гемодиализе не оказывает влияния на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий, несмотря на снижение уровня Хс в сыворотке крови в результате их воздействия [11].

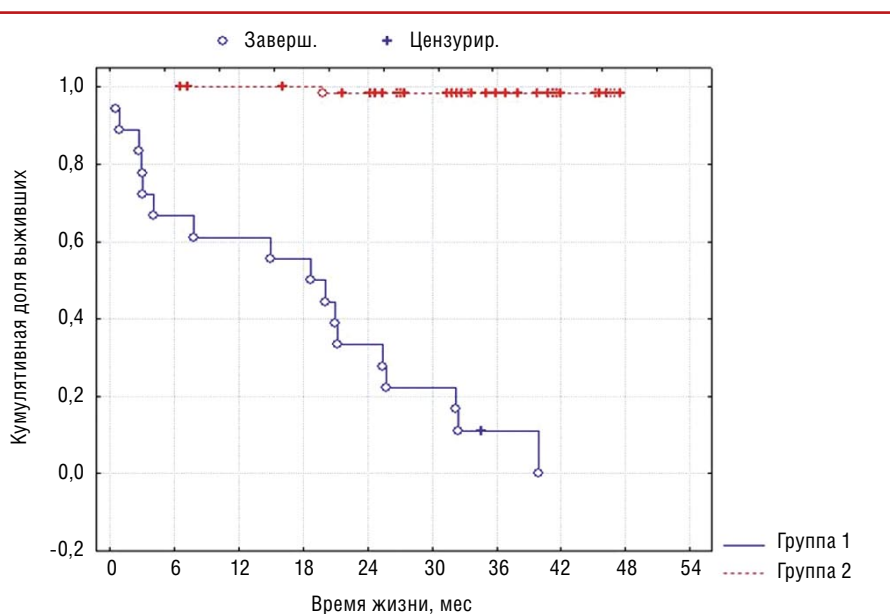
В целом прогнозирование сердечно-сосудистой смертности у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, является основанием для разработки мероприятий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска у данной группы больных с учетом функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, а также оптимизации терапии, с целью повышения выживаемости и улучшения отдаленных результатов ЗПТ. При этом использование неинвазивных и доступных в реальной клинической практике методов диагностики для оценки состояния сердечно-сосудистой системы является наиболее предпочтительным при обследовании популяции больных с ХБП С5, находящихся на ГД.

Выводы

1. С целью прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, в дополнение к стандартному клиническому обследованию целесообразно включать исследование ВСП с выполнением функциональной ортостатической пробы и определение СПВ, с учетом представленных выше условий.
2. Применение предложенного метода прогнозирования фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, может способствовать повышению эффективности мер профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. ■

Литература

1. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective [Electronic resource]/Fresenius Medical Care Italia. URL: <http://www.vision-fmc.com/1/pazienti-esrd.html>.
2. Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Ч. 1 // Нефрология и диализ. 2015. Т. 17, № 3. Прил. С. 5–111.
3. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [Electronic resource]/National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2013. URL: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
4. Vanholder R. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20 6. № 6. P. 1048–1056.
5. De Jager D. J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis // JAMA. 2009. Vol. 302, № 16. P. 1782–1789.
6. Cheung A. K. et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study // Kidney Int. 2004. Vol. 65, № 6. P. 2380–2389.
7. Landray M. J. et al. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38, № 3. P. 537–546.
8. Shlipak M. G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. 2005. Vol. 293, № 14. P. 1737–1745.
9. Kalantar-Zadeh K. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // Kidney Int. 2003. Vol. 63, № 3. P. 793–808.
10. Liu Y. et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition // JAMA. 2004. Vol. 291, № 4. P. 451–459.
11. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Основы кардиоренальной медицины / Под ред. Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 256 с.



Примечание. Заверш. — завершённые наблюдения, в которых наступила смерть от сердечно-сосудистого события. Цензурир. — цензурированные, незавершённые наблюдения, в которых не наступила смерть от сердечно-сосудистого события.

Рис. 2. Кривые выживаемости без сердечно-сосудистых событий больных групп 1 и 2

Таблица 3

Проверка метода прогнозирования (проверка условий) фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5

Условие	Показатель	Значение	Смерть от сердечно-сосудистых событий, прогноз/факт
1	ТРо, мс ²	< 104	6/5
2	ТРо, мс ²	≥ 104	3/32
	Стаж ГД, мес	≥ 193	
3	ТРо, мс ²	≥ 104	5/5
	Стаж ГД, мес	< 193	
	Хс, ммоль/л	< 3,25	
	СПВ, м/с	≥ 8,6	
4	ТРо, мс ²	≥ 104	4/4
	Стаж ГД, мес	< 193	
	Хс, ммоль/л	≥ 3,25	
	LF/HF	≥ 3,08	
	Возраст, лет	< 51	
	Стаж АГ, мес	≥ 108	

12. Palmer S. C. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Issue 9. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004289.pub5/pdf>.
13. Бунова С. С., Михайлова Л. В., Билевич О. А., Исупова О. Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 109, № 2. С. 27–30.
14. Семенкин А. А. и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // Терапевтический архив. 2007. № 9. С. 54–59.
15. Дрокина О. В., Новиков А. И., Чиндарева О. И., Темченко Т. В., Нечаева Г. И. Семенкин А. А., Живилова Д. А., Новиков Ю. А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России. Способ определения должных значений скорости пульсовой волны [Электронный ресурс]: пат. 2553924. Рос. Федерация. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2553924.html>.
16. Murthy S. K. Automatic construction of decision trees from data: A multi-disciplinary survey // Data Mining and Knowledge Discovery. 1998. Vol. 2, № 4. P. 345–389.
17. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC/Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. 2014. № 1 (105). С. 7–94.

Интрамуральный ход коронарных артерий: обзор литературы и клиническое наблюдение

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Друк, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Терещенко¹, кандидат медицинских наук

М. И. Шупина, кандидат медицинских наук

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

Е. В. Надеж

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье представлен обзор литературы, касающейся интрамурального хода коронарных артерий с формированием миокардиальных «мостиков». Уделено внимание аспектам распространенности, клинических проявлений, современных методов диагностики, а также вопросам выбора тактики лечения симптомных пациентов.

Ключевые слова: коронарные артерии, интрамуральный ход, миокардиальный мостик.

Abstract. The article reviews intramyocardial course of coronary arteries with myocardial bridging. This report describes the prevalence, clinical presentation, evaluation, and management of adults with symptomatic myocardial bridges.

Keywords: coronary arteries, intramyocardial course, myocardial bridge.

Общепризнано, что развитие острого коронарного синдрома (ОКС) является прерогативой лиц старшей возрастной группы. Однако аналогичная симптоматика может наблюдаться и у лиц молодого возраста, еще не подверженных атеросклерозу и атеротромбозу. Особая клиническая значимость изучения ОКС у молодых связана с тем, что в ряде случаев ОКС завершается развитием острого инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти.

Наиболее частой причиной развития ОКС у лиц молодого возраста являются врожденные аномалии развития коронарных артерий (КА), представленные изменением числа сосудов, расположением основных стволов и их устьев [1–5]. Самой распространенной аномалией хода КА считается их прохождение в толще миокарда — интрамуральный, или «ныряющий», ход [6].

Мышца, покрывающая интрамуральный («туннельный») сегмент КА, называется миокардиальным «мостиком» (ММ). Частота встречаемости ММ по данным разных авторов существенно различается и зависит как от характеристик выборки, так и от использованного метода диагностики. Так, сообщается, что при коронароангиографии распространенность ММ колеблется в пределах < 5%, а после использования провокационных тестов, увеличивающих силу и частоту сердечных сокращений, — до 40%; при компьютерной томографии 22,5% [7, 8] — 35% [9]. Проведенные патоморфологические исследования показали намного большую распространенность ММ — более 50% (до 86%) в зависимости от особенностей популяции лиц, подвергшихся аутопсии, и от степени выраженности ММ [2, 10–12]. В связи с этим рядом авторов было предложено относиться к данному феномену скорее как к обычному анатомическому варианту, чем как к врожденной аномалии [9, 13–16].

Необходимо отметить, что в норме есть мышечные петли и перегибы, образованные тонкими волокнами миокарда предсердий, охватывающие КА до 3/4 окружности и фиксирующие за счет этого сосуд в венозной борозде. Они не только не препятствуют коронарному кровотоку, но, напротив, способствуют его непрерывности на протяжении всего сердечного цикла [3]. Под термином ММ подразумеваются мышечные перегибы, образованные именно миокардом желудочков, которые в зависимости от выраженности могут способствовать динамическому стенозу заинтересованной КА при сдавлении просвета сосуда во время систолы. При этом выраженная ишемия развивается редко, но может иметь место несоответствие перфузии миокарда его потребностям. В патологических условиях (при повышении нагрузки на сердце, атеросклерозе КА, гипертрофии миокарда и др.) неправильное положение артерии может стать критичным и сыграть роковую роль в нарушении коронарного кровотока. Наличие ММ нередко ассоциировано со стенокардией, инфарктом миокарда, желудочковой тахикардией, кардиомиопатией Такотсубо и внезапной сердечной смертью [9], из-за чего ММ все же нельзя считать безобидным вариантом нормы.

ММ встречаются преимущественно в левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) в ее проксимальной или средней трети, чаще у молодых мужчин [8, 16, 17]. При наличии двух параллельных ветвей ЛПНА одна из них часто проходит интрамурально. Диагональные и краевые ветви могут вовлекаться в 18% и 40% случаев соответственно. Иногда КА может лежать очень глубоко в межжелудочковой перегородке, достигая субэндокардиального слоя правого желудочка [8]. Вероятность влияния ММ на клиническое состояние пациента определяется длиной и толщиной покрывающего участка миокарда и, соответственно, тяжестью систолической компрессии артерии. Небольшие ММ длиной до 1–2 см и толщиной менее 0,5 см, как правило, не препятствуют непрерывному кровотоку как в систолу, так и в диастолу и не имеют клинических проявлений [18, 19]. В случаях же большей выра-

¹ Контактная информация: j_tereschenko@mail.ru

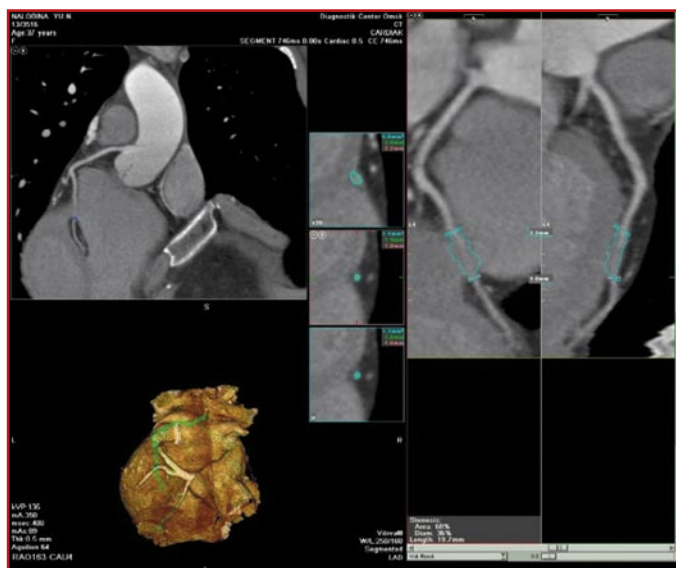


Рис. 1. МСКТ коронарных артерий пациентки Н., 1976 г. р.: мышечный мостик передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

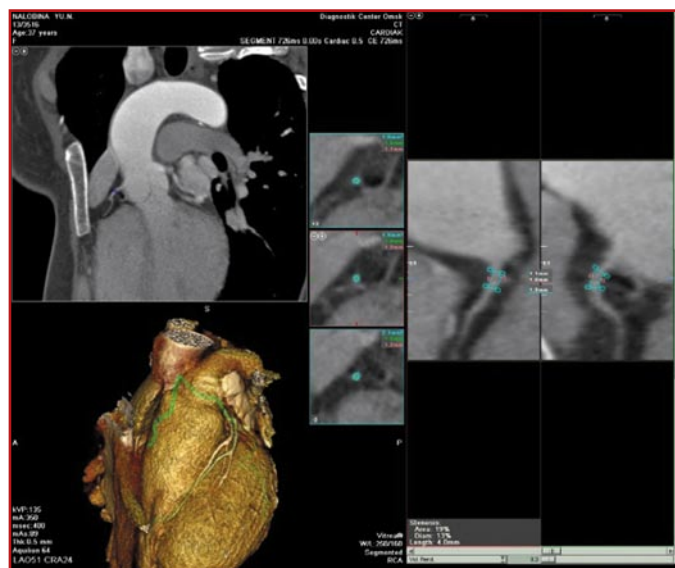


Рис. 2. МСКТ коронарных артерий пациентки Н., 1976 г. р.: гипоплазия правой коронарной артерии

женности (протяженность 2 см и более, толщина 0,5 см) эти мышечные перемычки имеют клиническое значение [19, 20].

Известно, что кровоток в левой коронарной артерии и, соответственно, ее ветвях максимальный во время диастолы, а не систолы. Но постоянное возникновение преходящего сужения просвета артерии во время систолы приводит к значительному уменьшению скорости коронарного кровотока, а также уменьшению давления в раннюю диастолу в сегменте сосуда, дистальном по отношению к ММ, что доказано с помощью покадрового анализа изображений, полученных в ходе интракоронарного ультразвукового исследования [21]. Укорочение диастолы при тахикардии также способствует нарушению диастолического кровотока в КА с ММ. В качестве механизма развития ишемии при наличии ММ может выступать и коронарный ангиоспазм.

Даже если КА располагается в каналообразном участке миокарда, охватывающем сосуд только с трех сторон, возможно развитие клинически значимой компрессии КА (неполный ММ) [2].

В связи с затрудненным или даже ретроградным кровотоком участок КА, расположенный проксимальнее ММ, более склонен к эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу и тромбозу, чем участки сосудистого русла без ММ [9, 22]. Атеросклеротические бляшки проксимального сегмента чаще эксцентричные, при этом внутримиекардиальный участок КА обычно не изменен [14, 23].

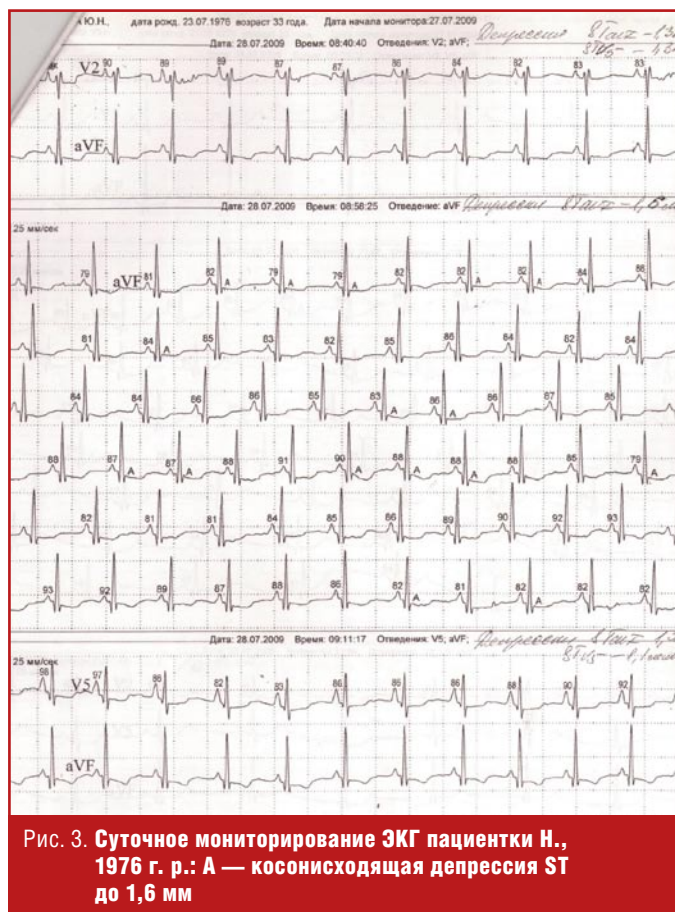
В большинстве случаев аномалии коронарных артерий не распознаются клинически в связи с тем, что или не вызывают симптомов, или первым и последним проявлением заболевания оказывается внезапная смерть. Менее 30% взрослых имеют симптомы до постановки диагноза аномалии коронарных артерий, обычно это жалобы стенокардического характера или эквиваленты, одышка при физической нагрузке [24].

Исследований, оценивающих прогноз пациентов с наличием ММ, в том числе манифестирующей ишемией, в доступной литературе немного, их результаты неоднозначны [9, 24–26]. Так, по данным I. Lozano и соавт. в течение 4 лет были прослежены 35 больных с ММ без ишемической болезни сердца. Все пациенты имели хороший отдаленный прогноз, однако большей половине из них из-за наличия атипичного болевого синдрома была необходима регулярная терапия β -блокаторами

или антагонистами кальция [25]. В 1995 г. Y.Juillieri и соавт. изучили отдаленные результаты у 28 больных с ММ на коронарограмме, что составило 0,82% от всех исследований, выполненных за 8-летний период. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени систолического сужения до и более 50%. Через 11 лет ни у одного из пациентов не возникло инфаркта миокарда. 71% пациентов 1-й группы и половина больных 2-й группы (степень сужения более 50%) чувствовали себя удовлетворительно. Однако 70% пациентов 2-й группы имели клинические симптомы стенокардии, в связи с чем требовался прием антиангинальных препаратов [26].

Вопрос о длительности медикаментозной терапии не решен, по некоторым данным до 60% пациентов нуждаются в долгосрочной антиангинальной терапии с применением антиангинальных средств [25]. Стоит отметить, что нитроглицерин не стоит использовать для лечения данной группы больных, так как он увеличивает степень систолического сужения артерии в области «мостика» за счет уменьшения преднагрузки. Напротив, нагрузка жидкостью увеличивает сопротивление сосудов к компрессии и уменьшает ишемию. Следовательно, классический антиангинальный подход в случае ишемии, обусловленной интрамуральным прохождением коронарной артерии, не только неэффективен, но и может усугубить нарушения перфузии миокарда [8, 26]. Хотя в отдельных случаях отмечается эффективность сублингвального использования нитратов. Лицам с симптомными ММ показано лечение препаратами с отрицательными ино- и хронотропным эффектами — β -адреноблокаторами (препараты первой линии) или антагонистами кальциевых каналов (препараты второй линии) либо их комбинацией [27]. Антиишемическое действие этих препаратов определяется снижением потребности миокарда в кислороде, уменьшением внутримиокардиального давления и экстрасосудистой коронарной сопротивляемости.

В случаях, рефрактерных к фармакотерапии, используется чрескожное коронарное вмешательство (стентирование данного сегмента артерии), аортокоронарное шунтирование или миотомия ММ. Выбор метода хирургического лечения сложен, так как при установке стента есть риск его повреждения силой сжатия с последующим развитием рестеноза, при шунтировании существует риск закрытия шунта, а миото-



мия может быть недостаточно эффективной и травмирует миокард. При развитии осложнений проводится симптоматическое лечение [26, 28].

Учитывая трудность диагностики и недостаточную настороженность в отношении патологии КА с развитием ОКС у лиц молодого возраста, мы хотим привести собственное наблюдение и привлечь внимание врачей терапевтических специальностей к данной проблеме.

Пациентка Н., 1976 г. р., с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). В детском возрасте выявлен правосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника 1-й степени, долихостеномия, воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) 2-й степени. Позднее наблюдалась отчетливая прогрессивность течения ДСТ: в возрасте 17 лет появилось пролабирование передней створки митрального клапана до 3 мм, правосторонний нефроптоз, в возрасте 30 лет — пролапс митрального клапана (ПМК) усугубился и составил 5 мм (1-я степень), митральная регургитация 1-й степени, также стала более выраженной ВДГК (3-й степени). С подросткового возраста наблюдалась врачом кардиологом в связи с жалобами на эпизоды сердцебиения, колющие боли в области сердца, ухудшение переносимости физических нагрузок (быстрая утомляемость, одышка), проходила амбулаторное лечение, была освобождена от занятий физкультурой в учебных заведениях. Дополнительное обследование длительно не проводилось, диагноз лечащего врача при наблюдении: «Вегетососудистая дистония». В возрасте 29 лет стала отмечать постепенное ухудшение самочувствия в виде появления дискомфорта за грудиной при значительных психоэмоциональных и физических нагрузках, сопровождающегося одышкой, иногда страхом смерти. В это время при проведении стандартной электрокардиографии (ЭКГ) впервые однократно была зафиксированная коснисходящая депрессия сегмента

ST до 1,3 мм в отведении aVF. По результатам проведенной велоэргометрии (ВЭМ) (2005 г.) сделано заключение о средней толерантности к физической нагрузке, нормотоническом типе реагирования на нагрузку, отсутствии патологических изменений ЭКГ (проба отрицательная). В дальнейшем неоднократно проводимые нагрузочные тесты (в том числе ВЭМ, стресс-ЭхоКГ с ЧПЭС) давали отрицательный результат по ЭКГ и ЭхоКГ-критериям соответственно. В течение последующих 2–3 лет пациентка стала отмечать дискомфорт в области сердца при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице на 2–3 этаж), который купировался в покое, а затем указанные жалобы стали возникать без четкой связи с физическими или психоэмоциональными нагрузками. Пациентка самостоятельно начала использовать препараты группы нитратов для купирования эпизодов кардиального дискомфорта, без положительного эффекта. В возрасте 30 лет (2006 г.) при проведении гаммасцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом выявлен дефект перфузии миокарда левого желудочка в области переднебоковой стенки (до 66%). На основании результатов обследований высказано предположение о наличии ММ левой передней нисходящей артерии.

Было рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), при подготовке к которой в связи с выраженной гипотонической реакцией на β -блокаторы с целью урежения ЧСС применялся ивабрадин. При проведении МСКТ коронарных артерий был выявлен ММ передней межжелудочковой ветви (рис. 1), гипоплазия правой коронарной артерии (рис. 2).

На фоне медикаментозной терапии (дилтиазем, Магне В6, триметазидин) отмечена положительная динамика в виде урежения жалоб.

Добавление триметазидина (средства, нормализующего энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии) предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ, обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза. Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и, как было показано, обеспечивает защиту миокарда от ишемии. Переключение окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе антиангинального действия триметазидина. В данной клинической ситуации применение триметазидина было длительным, с четким положительным эффектом.

При самостоятельном прекращении приема всех препаратов боли в области сердца возобновлялись с соответствующей электрокардиографической динамикой: при проведении Холтер-ЭКГ выявлялись нарушения ритма сердца (проходящий эктопический предсердный ритм, синоаурикулярная блокада 1-го типа 2-й степени, частые эпизоды синусовой аритмии, одиночная, парная, групповая суправентрикулярная экстрасистолия, редкая одиночная желудочковая экстрасистолия), нарушения вегетативного тонуса (ригидный циркадный профиль ЧСС), а также коснисходящая депрессия сегмента ST в нижней стенке левого желудочка (максимально 1,6 мм в течение 3 минуты в утренние часы, не зависящая от ЧСС, инверсия зубца Т в области нижней стенки левого желудочка (в течение 10 мин максимально в утренние часы) (рис. 3).

Учитывая отчетливый положительный эффект при регулярном применении, медикаментозная терапия была продолжена,

пациентке указана необходимость соблюдения врачебных рекомендаций, недопустимость использования нитратов. В ходе дальнейшего наблюдения клинически снова отмечалось стабильное субъективное улучшение (значительное сокращение кардиалгических жалоб вплоть до их полного прекращения), стабилизация ритма сердца (поддерживалась ЧСС в пределах 68–74 уд./мин), а при проведении гаммасцинтиграфии миокарда с $^{99\text{mTc}}$ -технетрилом дефекты перфузии не выявлялись.

Диагноз. Основное заболевание: аномалии развития сердца — гипоплазия правой коронарной артерии, мышечный мостик передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с явлениями ишемии. Эктопический предсердный ритм, SV-экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия. СА блокада 2-й степени, 1-й тип. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Фоновое заболевание: ДСТ. ВДГК 3-й степени. Сколиоз грудного отдела 1-й степени, правосторонний. ПМК 1-й степени, митральная регургитация 1-й степени. Нефроптоз правосторонний. Аномалия развития сосудов шеи: гипоплазия правой позвоночной артерии. Осложнения: ХСН I ФК I.

Особенность клинического случая. Длительное время дискомфорт в области сердца, плохая переносимость физических нагрузок при отрицательных результатах нагрузочных тестов у пациентки с проявлениями ДСТ расценивались как проявления вегетососудистой дистонии. Поводом для углубленного обследования стало учащение и усиление «неспецифических» кардиальных жалоб, что было отмечено в возрасте 30 лет. Выявление ММ явилось вполне ожидаемой находкой: известно, что ДСТ часто ассоциирована с наличием пороков и малых аномалий развития. В данном наблюдении продемонстрировано клиническое значение выявленной аномалии развития коронарных артерий в плане развития миокардиальной ишемии на фоне кардиальных и внекардиальных проявлений недифференцированной ДСТ. Можно полагать, что наблюдаемое клиническое улучшение было опосредовано оптимизацией длительности диастолического периода на фоне контролируемого урежения ритма, предупреждением спастического компонента на фоне приема препарата группы антагонистов кальция, примененного в данном случае в связи с выраженной гипотонической реакцией на β -блокаторы, а также длительным приемом антигипоксанта. Вопрос о длительности медикаментозной терапии не решен, по некоторым данным до 60% пациентов нуждаются в долгосрочной антиангинальной терапии с применением антиангинальных средств. В данном наблюдении факт сочетания ММ передней межжелудочковой ветви и гипоплазии правой коронарной артерии был рассмотрен в качестве довода к продолжению профилактического приема дилтиазема и триметазидина, учитывая их эффективность и хорошую переносимость. Курсовой прием препаратов магния показан для нормализации обмена веществ и коллагена.

В заключение хотелось бы отметить, что острый коронарный синдром у лиц молодого возраста очень редко вызывается атеросклерозом и тромбозом коронарных артерий; в качестве причины такой патологии у молодых в первую очередь следует целенаправленно искать аномалии коронарных артерий, в том числе и их интрамуральное расположение; при выборе тактики ведения следует отдать предпочтение β -адреноблокаторам и антагонистам кальция, в сочетании с антигипоксантами. ■

Литература

- Мазур Н. М. Факторы риска внезапной кардиальной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике // Русский медицинский журнал. 2003. № 11 (19). С. 1077–1080.
- Ташник М. А. Вариабельность интрамурального расположения венечных артерий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2009. Т. 8, № 2. С. 29–35.
- Бокерия Л. А., Беришвили И. И. Хирургическая анатомия венечных артерий. М., 2003. 297 с.
- Venkatesh K. V., Mysorekar V. R., Sanikop M. B. Myocardial bridges // J. Indian Med. Ass. 2000. Vol. 98, № 11. P. 691–693.
- Poláček P., Zechmeister A. The occurrence and significance of myocardial bridges and loops on coronary arteries. Brno, 1968.
- Angelini P., Villason S., Chan A. V., Diez J. G. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: Angelini P, ed. Coronary Artery Anomalies: A Comprehensive Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 27–150.
- Donkol R. H., Saad Z. // World J Cardiol. 2013; 5: 434–441.
- Möhlenkamp S., Hort W., Ge J., Erbel R. Update on Myocardial Bridging // Circulation. 2001; 106: 2616–2622.
- Tarantini G., Cademartiri F. Myocardial bridging and prognosis: more evidence but jury still out // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013; 14 (6): 515–517.
- Мазур Н. М. Факторы риска внезапной кардиальной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике // Русский медицинский журнал. 2003. № 11 (19). 1077–1080.
- Möhlenkamp S., Hort W., Ge J., Erbel R. Update on Myocardial Bridging // Circulation. 2001; 106: 2616–2622.
- Alegria J. R., Herrmann J., Holmes D. R. Jr. et al. Myocardial bridging // Eur Heart J. 2005; 26: 1159.
- Angelini P., Velasco J. A., Flam S. Coronary anomalies: incidence, Pathophysiology, and Clinical Relevance // Circulation. 2002; 105: 2449–2454.
- Ishikawa Y. et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction // Circulation. 2009; 120: 376–383.
- Kosinski A., Grzybiak M. Myocardial bridges in the human heart: morphological aspects // Folia Morphologica. 2001; 60: 65–68.
- Junbo Ge, Jianying Ma. Detection Myocardial bridging Using Non-Invasive Technique, Coronary Angiography — Advances in Noninvasive Imaging Approach for Evaluation of Coronary Artery Disease, Prof. Baskot Branislav (Ed.), 2011.
- Silvanto A., Noronha S. V., Sheppard M. N. Myocardial infarction with normal coronaries: an autopsy perspective // J Clin Pathol. 2012; 65: 512–516.
- Капмаева А. Мышечные мостики миокарда // Medicine review. 2008. № 1 (01). P. 60–61.
- Sheppard M. N. Sudden adult death and the heart // Progress in Pathology. 2003. Vol. 6. P. 185–202.
- Ishii T., Asuwa N., Masuda S., Ishikawa Y. The effect of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia // J Pathol. 1998; 185: 4–9.
- Erbel R., Ge J., Möhlenkamp S. Myocardial Bridging A Congenital Variant as an Anatomic Risk Factor for Myocardial Infarction // Circulation. 2009; 120: 357–359.
- Ishikawa Y., Akasaka Y., Ito K., Akishima Y., Kimura M., Kiguchi, Fujimoto A., Ishii T. Significance of anatomical properties of myocardial bridge on atherosclerosis evolution in the left anterior descending coronary artery // Atherosclerosis. 2006; 186: 380–389.
- Стародубов О. Д., Ефремова О. А. Миокардиальные мышечные мостики: патофизиологические особенности и клинко-морфологические признаки // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2016. № 12 (233), вып. 34. С. 15–21.
- Rubinshtein et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013; 14: 579–585.
- Lozano I., Baz J. A., Lopez_Palop R. et al. Long term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery // Rev. Esp. Cardiol. 2002. Vol. 55, № 4. P. 359–364.
- Сибирский медицинский журнал. 2014, т. 29, № 3. С. 98–101.
- Elyonassi B., Kendoussi M., Khatouri A. et al. Muscle bridge and myocardial ischemia. Study of 6 cases // Ann. Cardiol. Angiol. 1998. Vol. 47, № 7. P. 459–463.
- Бокерия Л. А., Суханов С. Г., Стерник Л. И., Шатахян М. П. Миокардиальные мостики. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. 158 с.

Возможности оценки регресса гипертензионных изменений левого желудочка на фоне медикаментозной терапии артериальной гипертензии при помощи усредненной ЭКГ в сравнении с традиционной ЭКГ и эхокардиографией

О. И. Чиндарева*

А. А. Семенкин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Махрова**

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, Омск

Резюме. Проведено сравнение эффективности эхокардиографии (ЭхоКГ), традиционной и усредненной электрокардиографии (ЭКГ) по контролю гипертензионных изменений левого желудочка сердца на фоне терапии артериальной гипертензии. Установлено, что метод ЭКГ высокого разрешения более эффективен в сравнении с традиционным методом ЭКГ и ЭхоКГ при оценке динамики гипертензионных изменений миокарда на фоне медикаментозной терапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, электрокардиография.

Abstract. The ability of 12-lead averaged electrocardiography (ECG) versus conventional ECG and echocardiography to determine left ventricular hypertensive changes during treatment of arterial hypertension were compared. Averaged ECG was defined to be effective and to excel conventional ECG and echocardiography in determining minor changes of LVH parameters during short-term medical treatment of arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, electrocardiography.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важную медико-социальную проблему, что объясняется высокой распространенностью данного заболевания в структуре хронических неинфекционных заболеваний и значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. На сегодняшний день очевидно, что неблагоприятная значимость АГ определяется не только степенью увеличения артериального давления (АД), но и вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней [2].

Характерным признаком формирования гипертонического сердца является развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая признана независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий [3, 4]. В то же время доказано, что ГЛЖ является потенциально обратимым состоянием, при этом регресс изменений в миокарде левого желудочка сопровождается существенным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности вне зависимости от степени снижения АД [5, 6].

Прогностическая значимость и возможность обратного развития ГЛЖ позволили определить новый подход к оценке эффективности терапии АГ, которая определяется не только антигипертензивными свойствами лекар-

ственных препаратов, но и их органопротективным потенциалом [2]. Результаты большинства сравнительных исследований свидетельствуют о том, что из всех используемых для лечения АГ классов препаратов наиболее эффективными в отношении обратного развития ГЛЖ являются антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) [8, 9].

Таким образом, актуальным является поиск наиболее эффективного способа динамического контроля ГЛЖ. С этой целью в настоящее время используются электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Оба метода имеют определенные недостатки, которые могут приводить к существен-

¹ Контактная информация:
asemyonkin@mail.ru

ной изменчивости показателей, отражающих изменения миокарда левого желудочка, что затрудняет интерпретацию данных при повторных исследованиях, особенно при небольшой величине изменений.

Существует метод усредненной ЭКГ, который позволяет устранить ряд недостатков традиционного способа регистрации кардиосигнала [10]. В проведенных нами ранее исследованиях усреднение ЭКГ позволило повысить воспроизводимость отдельных амплитудных и временных показателей, а также индексов ГЛЖ в сравнении с традиционным способом в 1,5–3 раза при снятии электродов с грудной клетки между исследованиями и в 2–10 раз при отсутствии смещения электродов при повторной регистрации ЭКГ [11, 12]. Полученные данные позволили предположить, что метод усредненной ЭКГ потенциально может быть более надежным при динамическом контроле ГЛЖ, чем традиционные способы диагностики.

Учитывая приведенные положения, цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности усредненной ЭКГ, традиционной ЭКГ и ЭхоЭКГ по оценке динамики гипертензионных изменений левого желудочка сердца на фоне антигипертензивной терапии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в группе больных эссенциальной АГ I–II стадии с повышением АД 1–3 степени в возрасте от 35 до 65 лет ($n = 80$). На момент включения все пациенты не получали эффективной антигипертензивной терапии. На этапе скрининга из исследования исключались пациенты с вторичными формами АГ, выраженными проявлениями атеросклероза любой локализации, наличием указаний в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, тяжелой сопутствующей патологией, требующей постоянной терапии и способной повлиять на результаты исследования, наличием противопоказаний к назначению используемых в исследовании лекарственных препаратов. Из исследования также исключались пациенты при наличии фибрилляции предсердий и тяжелых нарушений ритма сердца.

В соответствии с протоколом исследования первичное обследование включало оценку антропометрических

показателей (вес и рост с расчетом ИМТ по формуле Кетле), измерение АД, регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и эхокардиографическое обследование. Обследование проводилось перед назначением антигипертензивного препарата, а также по окончании периода наблюдения. Дополнительная оценка антропометрических, гемодинамических и электрокардиографических показателей выполнялась во время промежуточных визитов через 2 недели и 1 месяц от начала терапии.

Регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях в течение 5 минут выполнялась с соблюдением общих правил после 10 минут отдыха в положении пациента на спине. Для определения положения электродов использовались стандартные анатомические ориентиры. Для записи кардиосигнала использовался компьютеризированный электрокардиограф ЭК9 Ц-01-КАРД и оригинальная компьютерная программа HR ECG. Блок обработки программы позволяет выполнять усреднение зарегистрированного кардиосигнала, а также автоматически расставлять метки начала и окончания зубцов усредненного и неусредненного кардиоцикла с функцией ручной коррекции их положения и вывода амплитудно-временных характеристик зубцов и интервалов. Показатели ЭКГ использовались в дальнейшем для оценки традиционных индексов ГЛЖ (Соколова–Лайона, Корнельского вольтажного индекса, Корнельского произведения), а также расчета массы миокарда левого желудочка по разработанной ранее формуле [13, 14]:

$$\text{ММЛЖ} = -10,523 + 0,706 \times \text{возраст} - 32,698 \times \text{пол} + 2,197 \times \text{ИМТ} + 596,973 \times \text{Pd} + 23,213 \times (\text{R}_{\text{AVL}} + \text{S}_{\text{V}_3}) + 21,860 \times (\text{T}_{\text{V}_1} - \text{T}_{\text{V}_6}),$$

где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка сердца (граммы); возраст — возраст пациента (годы); пол — пол пациента (0 — мужчины, 1 — женщины); ИМТ — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); Pd — максимальная продолжительность зубца Р (секунды); R_{AVL} — амплитуда зубца R в отведении AVL (мВ); S_{V_3} — амплитуда зубца S в отведении V_3 (мВ); T_{V_1} — амплитуда зубца T в отведении V_1 (мВ); T_{V_6} — амплитуда зубца T в отведении V_6 (мВ).

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартному протоколу с целью исключения нарушений систолической функции левого желудочка, выраженных нарушений гемодинамики, а также оценки ММЛЖ

на ультразвуковом аппарате экспертного класса VIVID 9 (General Electric, США) с использованием одномерного, двухмерного и доплеровского режимов сканирования. ММЛЖ рассчитывалась по формуле, рекомендованной ASE [15]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6,$$

где КДР — конечный диастолический размер левого желудочка; ТЗСд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

После первичного обследования пациенты случайным образом распределялись в группы в зависимости от назначаемой терапии. Для медикаментозной терапии использовались следующие антигипертензивные препараты и режимы дозирования: периндоприл аргинин (Престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг в сутки однократно (группа 1, $n = 20$), лозартан калия (Козаар, Merck Sharp & Dohme) в стартовой дозе 50 мг в сутки однократно (группа 2, $n = 20$), амлодипин безилат (Норваск, Phiser) в стартовой дозе 5 мг в сутки однократно (группа 3, $n = 20$), фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилата (Престанс, Servier) в стартовой дозе 5/5 мг в сутки однократно (группа 4, $n = 20$).

Продолжительность периода наблюдения составила 3 месяца.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS 13.00. Данные представлялись как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm s$) при сравнении исходных характеристик, а при оценке динамики показателей — как среднее $\pm$ доверительный интервал. Сравнение связанных выборок проводили при помощи парного t-теста Стьюдента. Для сравнения несвязанных выборок использовался анализ ANOVA. Связи между переменными оценивались при помощи корреляционного анализа Пирсона и множественной линейной регрессии.

На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях p меньше 0,05.

Результаты

В ходе наблюдения из исследования выбыли 16 пациентов: из группы 1 — 4 человека (3 пациента отказались от продолжения терапии из-за развития нежелательных явлений — кашля (2 человека) и тошноты (1 человек), 1 — исключен из-за несоблюдения

Таблица 1

Исходные характеристики групп

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)	p
Возраст, лет	53,6 ± 9,7	50,1 ± 8,4	52,7 ± 5,9	52,5 ± 9,5	0,67
ИМТ, кг/м ²	30,0 ± 4,4	32,4 ± 6,5	30,1 ± 5,2	29,9 ± 2,7	0,39
Окружность талии, см	98,8 ± 11,4	102,8 ± 14,9	95,5 ± 11,2	100,7 ± 8,4	0,36
Окружность бедер, см	105,2 ± 6,9	109,0 ± 8,9	105,0 ± 8,2	105,8 ± 5,3	0,41
Окружность талии/ окружность бедер	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,44
Систолическое АД, мм рт. ст.	152,1 ± 11,8	154,5 ± 22,2	154,9 ± 20,1	163,3 ± 20,5	0,38
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,1 ± 6,4	96,2 ± 12,7	93,7 ± 8,4	96,8 ± 11,2	0,85
ЧСС, в минуту	67,4 ± 10,7	66,6 ± 8,8	72,3 ± 9,4	71,7 ± 14,8	0,37

Таблица 2

Исходные электрокардиографические показатели по данным неусредненной и усредненной электрокардиографии

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)	p
Неусредненная ЭКГ					
Индекс Соколова–Лайона, мм	23,9 ± 5,5	21,7 ± 6,3	21,5 ± 8,2	25,2 ± 9,9	0,46
Корнельский вольтаж, мВ	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6	0,78
Корнельское произведение, мм × мВ	204,0 ± 46,6	200,3 ± 64,0	226,2 ± 83,2	202,4 ± 71,8	0,69
Усредненная ЭКГ					
Индекс Соколова–Лайона, мм	23,8 ± 5,1	21,3 ± 6,5	21,1 ± 8,4	25,5 ± 9,4	0,29
Корнельский вольтаж, мВ	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6	0,72
Корнельское произведение, мм × мВ	205,1 ± 54,1	195,7 ± 58,8	210,2 ± 65,0	203,8 ± 69,9	0,93

Таблица 3

Масса миокарда левого желудочка по данным электрокардиографии и эхокардиографии

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)	p
ММЛЖ ЭКГ неусредненная, г	189,7 ± 23,8	191,8 ± 32,0	168,2 ± 25,4	186,3 ± 31,4	0,98
ММЛЖ ЭКГ усредненная, г	189,2 ± 24,9	189,3 ± 31,3	169,9 ± 24,1	188,0 ± 29,9	0,16
ММЛЖ ЭхоКГ, г	180,9 ± 21,8	195,7 ± 41,5	168,9 ± 26,4	192,7 ± 35,1	0,93

Примечание. ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

сроков плановых визитов); из группы 2 выбыли 3 человека (1 — из-за развития головокружения, 2 — в связи с несоблюдением плана визитов); из груп-

пы 3 — 5 человек (3 прекратили прием препарата из-за развития отеков на нижних конечностях, 1 исключен в связи с низкой приверженностью

к терапии, 1 — в связи с несоблюдением плана визитов); из группы 4 — 4 участника (2 — из-за развития кашля, 1 — из-за появления отеков, 1 — из-за несоблюдения плана визитов). Таким образом, в статистическую обработку были включены данные наблюдения лиц, полностью завершивших протокол исследования (n = 64).

Исходные антропометрические и гемодинамические характеристики групп представлены в табл. 1. При сравнении групп достоверных различий не выявлено ни по одному из изучавшихся параметров (p > 0,05 для всех). Включенные в исследование лица были также сопоставимы по оцениваемым в исследовании электрокардиографическим критериям ГЛЖ и ММЛЖ, рассчитанной по данным ЭхоКГ, усредненной и традиционной ЭКГ (табл. 2, 3).

Значимое снижение АД отмечалось во всех группах уже через 2 недели от начала терапии и к концу периода наблюдения составило для САД —19,0 мм рт. ст., —19,2 мм рт. ст., —29,3 мм рт. ст., —31,6 мм рт. ст., для ДАД —9,8 мм рт. ст., —9,4 мм рт. ст., —14,6 мм рт. ст., —14,4 мм рт. ст. в группах 1, 2, 3, 4 соответственно. При попарном сравнении групп монотерапии (группы 1, 2 и 3) и комбинированного препарата (группа 4) были выявлены значимые различия по степени снижения САД между группой 4 и группами 1, 2 (p = 0,01 и p = 0,02 соответственно) и между группой 3 и группами 1, 2 (p = 0,03 и 0,049 соответственно). Динамика САД в группах 3 и 4 значительно не различалась (p = 0,65). Различий в отношении изменений ДАД выявлено не было (p = 0,15 по данным ANOVA). Частота сердечных сокращений значительно не изменялась ни в одной из групп.

Близкое к достоверному снижение Корнельского произведения в группе 3, а также всех оцениваемых в исследовании индексов ГЛЖ в группе 4

Таблица 4

Динамика индексов гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии через 2 недели терапии

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)
Неусредненная ЭКГ				
ΔИндекс Соколова–Лайона, мм	-0,3 (-1,6–1,0)	-0,6 (-1,7–0,5)	0,0 (-0,8–0,8)	-1,1 (-3,4–1,1)
ΔКорнельский вольтаж, мВ	0,0 (-0,2–0,1)	0,0 (-0,1–0,1)	-0,1 (-0,1–0,0)	0,0 (-0,1–0,1)
ΔКорнельское произведение, мм × мВ	-0,7 (-16,4–15,0)	-0,6 (-16,8–18,0)	-10,8 (-27,1–5,4)	2,6 (-13,0–18,2)
Усредненная ЭКГ				
ΔИндекс Соколова–Лайона, мм	0,0 (-0,9–0,9)	-0,6 (-1,8–0,6)	0,0 (-0,7–0,6)	-1,5 (-3,0–0,0)*
ΔКорнельский вольтаж, мВ	-0,1 (-0,2–0,1)	0,0 (-0,1–0,1)	0,0 (-0,1–0,0)	-0,1 (-0,2–0,0)*
ΔКорнельское произведение, мм × мВ	-10,3 (-28,0–7,4)	-4,5 (-16,3–7,2)	-6,4 (-13,1–2,9)*	-8,8 (-17,8–0,1)*

Примечание. * p < 0,1; в сравнении с исходом. Данные представлены как среднее и доверительный интервал.

Таблица 5

Динамика индексов гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии через 1 месяц терапии

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)
Неусредненная ЭКГ				
ΔИндекс Соколова–Лайона, мм	-0,3 (-1,6–1,0)	-0,9 (-2,3–0,6)	-0,4 (-1,1–0,3)	-1,6 (-3,2–0,1)*
ΔКорнельский вольтаж, мВ	-0,1 (-1,2–0,0)	-0,1 (-0,2–0,1)	-0,1 (-0,2–0,0)*	-0,1 (-0,2–0,0)
ΔКорнельское произведение, мм × мВ	-1,1 (-11,4–9,1)	-12,0 (-28,4–4,4)	-22,2 (-44,5–0,1)*	-1,1 (-13,0–10,1)
Усредненная ЭКГ				
ΔИндекс Соколова–Лайона, мм	-0,6 (-1,7–0,4)	-0,7 (-1,6–0,3)	-0,2 (-0,5–0,2)	-1,6 (-3,2–0,0)**
ΔКорнельский вольтаж, мВ	0,0 (-0,1–0,0)	-0,1 (-0,1–0,0)*	-0,1 (-0,2–0,0)*	-0,1 (-0,2–0,0)**
ΔКорнельское произведение, мм × мВ	-10,7 (-20,0–1,5)**	-11,6 (-21,2–1,8)**	-11,8 (-22,8–0,8)**	-13,1 (-23,5–2,7)**
Примечание. * $p < 0,10$; ** $p < 0,05$. Данные представлены как среднее и доверительный интервал.				

Таблица 6

Динамика индексов гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии через 3 месяца терапии

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)
Неусредненная ЭКГ				
ΔИндекс Соколова–Лайона, мм	-0,6 (-2,8–1,5)	-0,8 (-1,6–0,1)	-2,0 (-4,4–0,4)	-1,7 (-4,0–0,5)
ΔКорнельский вольтаж, мВ	-0,1 (-0,1–0,0)*	-0,1 (-0,2–0,0)*	-0,2 (-0,3–0,1)**	-0,2 (-0,3–0,0)*
ΔКорнельское произведение, мм × мВ	-9,2 (-18,1–0,3)*	-17,2 (-33,5–0,9)*	-23,2 (-39,0–7,4)**	-17 (-29,7–4,2)*
Усредненная ЭКГ				
ΔИндекс Соколова–Лайона, мм	-1,1 (-1,8–0,4)**	-1,1 (-1,8–0,4)**	-0,9 (-1,7–0,1)*	-2,4 (-4,0–0,8)**
ΔКорнельский вольтаж, мВ	-0,1 (-0,2–0,0)**	-0,1 (-0,2–0,0)*	-0,1 (-0,2–0,0)*	-0,2 (-0,3–0,1)**
ΔКорнельское произведение, мм × мВ	-15,9 (-24,1–7,8)***	-15,3 (-24,7–5,8)**	-17,7 (-28,2–7,2)**	-22,7 (-34,8–10,4)**
Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Данные представлены как среднее и доверительный интервал.				

Таблица 7

Динамика массы миокарда левого желудочка

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 16)
ΔММЛЖ по данным неусредненной ЭКГ, г				
2 недели	-0,2 (-4,8–4,4)	-0,2 (-4,8–5,3)	-2,5 (-6,3–1,3)	3,8 (-1,9–9,4)
1 месяц	-0,7 (-4,2–2,7)	-2,5 (-7,6–2,6)	-3,0 (-6,4–0,4)	-1,4 (-6,7–3,8)
3 месяца	-4,0 (-7,0–1,1)*	-5,4 (-9,6–1,1)*	-3,1 (-6,2–0,0)*	-7,6 (-12,8–2,4)**
ΔММЛЖ по данным усредненной ЭКГ, г				
2 недели	-2,8 (-6,4–0,8)	-0,9 (-3,5–1,7)	-2,1 (-4,4–0,1)	-3,1 (-6,4–0,2)
1 месяц	-3,8 (-6,5–1,0)*	-3,3 (-6,0–0,5)*	-4,6 (-8,8–0,5)*	-5,1 (-7,8–2,4)**
3 месяца	-6,0 (-8,8–3,3)***	-5,4 (-7,8–3,0)***	-7,5 (-11,3–3,7)***	-8,0 (-11,9–4,1)***
ΔММЛЖ по данным ЭхоКГ, г				
3 месяца	-7,9 (-22–6,3)	0,7 (-15,2–16,5)	10,1 (-7,1–27,3)	-3,4 (-25,3–18,4)
Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Данные представлены как среднее и доверительный интервал.				

по данным усредненной ЭКГ отмечалось уже через 2 недели от начала терапии (табл. 4), а через 1 месяц регистрировались статистически значимые изменения Корнельского произведения во всех группах, а также остальных изучавшихся индексов ГЛЖ в группе 4 (табл. 5). Через 3 месяца терапии были получены значимые изменения всех оцениваемых в исследовании индексов ГЛЖ в каждой из групп.

Неусредненная ЭКГ, в свою очередь, позволила регистрировать значимое снижение отдельных индексов

ГЛЖ, таких как Корнельский вольтаж и Корнельское произведение, во всех группах только через 3 месяца терапии, в то время как достоверного изменения индекса Соколова–Лайона на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено ни в одной из групп (табл. 6).

По данным усредненной ЭКГ близкие к достоверным изменения массы миокарда ($p < 0,1$) были выявлены в группах 3 и 4 уже через 2 недели терапии. Через 1 месяц лечения регресс ММЛЖ был статистически значимым

во всех группах (табл. 7), увеличиваясь к концу исследования. Имелась тенденция к большему снижению массы миокарда на амлодипине и комбинации амлодипина и периндоприла, чем на монотерапии периндоприлом и лозартаном (–7,5 г и –8,0 г против –6,0 г и –5,4 г соответственно). Однако методом ANOVA статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,59$).

В свою очередь, по данным усредненной ЭКГ достоверные изменения ММЛЖ были зарегистрированы толь-

ко через 3 месяца терапии, при этом различия с исходными данными были менее значимыми в сравнении с усредненной ЭКГ.

По данным ЭхоКГ к концу исследования значимых изменений ММЛЖ не было зарегистрировано ни в одной из групп.

По данным корреляционного анализа была выявлена прямая связь умеренной силы между изменением САД ($r = 0,43$, $p < 0,001$), ДАД ($r = 0,30$, $p < 0,05$) и антропометрических показателей (вес, ИМТ, площадь поверхности тела, окружность талии, окружность бедер; $r = 0,36$; $0,35$; $0,36$; $0,28$; $0,27$ соответственно) с динамикой ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ. Изменения ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ значимо коррелировали только с показателями САД ($r = 0,34$, $p < 0,01$). По данным множественного линейного регрессионного анализа в качестве независимых предикторов изменений ММЛЖ на фоне терапии при контроле методом усредненной ЭКГ были определены только САД и ИМТ, которые объясняли около 30% изменений ММЛЖ ($R = 0,54$, $R^2 = 0,30$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Коррекция повышенного артериального давления является важным инструментом, позволяющим влиять на кардиоваскулярный прогноз больных АГ. Однако накопленные на сегодняшний день научные данные, свидетельствующие о существенном вкладе поражений органов-мишеней в развитие сердечно-сосудистых осложнений, предъявляют определенные требования к выбору эффективных антигипертензивных препаратов, которые наряду с оптимальным гемодинамическим действием должны обладать выраженными органопротективными свойствами. Все используемые в настоящем исследовании лекарственные препараты продемонстрировали способность эффективно снижать АД уже через 2 недели лечения, однако выраженность гемодинамического эффекта в группах отличалась. Так, при сопоставимом исходном уровне АД амлодипин и фиксированная комбинация периндоприла с амлодипином снижали АД в большей степени, что на первый взгляд позволяет выделить данные группы как более эффективные в сравнении с монотерапией периндоприлом и лозартаном.

Для оценки влияния изучаемых групп препаратов на гипертензионные изменения сердца нами была изучена динамика индексов ГЛЖ, а также ММЛЖ с помощью различных методов диагностики. Эффективность способов контроля различалась.

ЭхоКГ, которая в настоящее время является неотъемлемой частью обследования больных АГ, считается «золотым стандартом» диагностики ГЛЖ. Кроме того, к очевидным преимуществам метода относится возможность количественной оценки ММЛЖ, определения типа геометрии ЛЖ, его систолической и диастолической функции. Однако, обращаясь к вопросу надежности метода при динамическом контроле изменений ММЛЖ, необходимо отметить ряд факторов, которые могут оказывать значимое влияние на ценность ЭхоКГ при повторной оценке изменений сердца. К таким факторам относится в первую очередь зависимость результатов исследования от квалификации специалиста, технических характеристик аппаратуры, особенностей визуализации у конкретного пациента, что может стать источником некорректного измерения параметров, используемых для диагностики ГЛЖ. Указанные недостатки обуславливают довольно высокую вариабельность результатов, которая для различных параметров ЛЖ может достигать 13% [16]. Расчет ММЛЖ с возведением линейных размеров в куб усугубляет погрешности измерений, что, несомненно, отражается на результате исследования. Так, в одном из исследований было показано, что при повторных измерениях толщины стенок и конечного диастолического размера ЛЖ, различия линейных размеров в пределах 0,1–0,2 см привели к изменению значения ММЛЖ на 35 г [17]. При таких условиях достоверное изменение ММЛЖ на фоне терапии ГЛЖ может быть зарегистрировано только при ее значительных изменениях, что требует довольно продолжительного наблюдения. Однако оценка эффективности выбранного лекарственного препарата должна осуществляться уже на ранних этапах лечения, что не позволяет рассматривать ЭхоКГ в качестве оптимального метода динамического контроля. Данные положения нашли отражение в результатах настоящего исследования. ЭхоКГ оказалась неэффективной в выявлении изменений массы миокарда на фоне относительно

короткого периода терапии (3 месяца), а вариабельность изменений ММЛЖ на фоне лечения при анализе доверительных интервалов по группам оказалась очень высокой (от 28,3 г в группе периндоприла до 43,7 г в группе комбинированной терапии).

Другим традиционным способом контроля изменений в миокарде ЛЖ при АГ является ЭКГ. Простота и доступность метода определяют его широкое применение в кардиологической практике, в том числе для диагностики ГЛЖ, основанной на оценке хорошо известных вольтажно-временных индексов гипертрофии, из которых наиболее специфичными для выявления ГЛЖ признаны индекс Соколова–Лайона, Корнельский вольтаж и Корнельское произведение. В настоящее время предложены способы количественной оценки ММЛЖ по данным ЭКГ, что существенно расширяет использование метода при обследовании больных АГ [13, 18–20].

Ограничение использования ЭКГ для контроля гипертензионных изменений миокарда ЛЖ связано с высокой вариабельностью традиционных индексов ГЛЖ, которая по данным литературы, а также по результатам собственных исследований может достигать 5–25% [11, 12, 21–23]. Изменчивость показателей ЭКГ обусловлена рядом технических трудностей, возникающих в процессе регистрации и обработки электрокардиосигнала, среди которых наиболее значимыми являются влияние внешних помех, зашумленность сигнала, связанная с активностью скелетной мускулатуры, появление артефактов при контакте электродов с кожей и во время дыхательных движений грудной клетки, а также отклонение от анатомических ориентиров при наложении электродов. Использование усреднения ЭКГ позволяет нивелировать случайные отклонения электрического сигнала в ту или иную сторону, сохранив полезный сигнал, улучшая воспроизводимость показателей, и, как следствие, может повысить надежность метода при оценке тех или иных показателей в динамике. Согласно полученным в настоящем исследовании результатам усредненная ЭКГ оказалась более эффективной в оценке регресса гипертензионных изменений ЛЖ в сравнении с традиционным методом и ЭхоКГ, позволяя регистрировать значимые изменения как индексов ГЛЖ, так и ММЛЖ уже на ранних

этапах терапии даже на малых выборках больных, что приближает данный метод к оптимальным в рамках проблемы персонифицированной медицины.

Результаты корреляционного и регрессионного анализа и отсутствие значимых различий между группами по динамике ММЛЖ, несмотря на более значимое снижение САД на терапии амлодипином и комбинацией амлодипина и периндоприла, подтверждают данные литературы, что изменения ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии лишь частично связаны с динамикой уровня артериального давления [9] и, по-видимому, зависят и от иных факторов, не оценивавшихся в настоящей работе, которые имеют значение уже на ранних этапах терапии. Кроме того, более высокая сила связи между динамикой ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ и других изучавшихся параметров еще раз косвенно подтверждает меньшую погрешность данного метода в оценке реальных изменений миокарда.

Выводы

1. Усредненная ЭКГ превосходит традиционный метод ЭКГ и ЭхоЭКГ при оценке ранних изменений массы миокарда на фоне медикаментозной терапии АГ.
2. Метод усредненной ЭКГ может быть использован для оценки динамики гипертензионных изменений левого желудочка сердца в качестве альтернативы традиционным способам диагностики.
3. Использование метода усредненной ЭКГ в клинической практике позволит повысить надежность получаемых данных и точность персонифицированной оценки изменений миокарда в динамике.
4. Более высокая точность метода усредненной ЭКГ позволяет лучше оценивать влияние различных факторов на гипертензионные изменения сердца.
5. Использование метода усредненной ЭКГ в проспективных обсервационных исследованиях или исследованиях с активным вмешательством позволит уменьшить объем групп или время, необходимые для достижения статистически значимого эффекта. ■

Литература

1. Бойцов С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распростра-

ненность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14.

2. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. 2013. V. 31. № 7. P. 1281–1357.
3. Verdecchia P., Carini G., Circo A. et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study // J Am Coll Cardiol. 2001. V. 3. № 7. P. 1829–1835.
4. Levy D., Garrison R., Savage D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // N Engl J Med. 1990. V. 322. № 22. P. 1561–1566.
5. Pierdomenico S., Lapenna D., Cuccurullo F. Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension // Am J Hypertens. 2008. V. 21. № 4. P. 464–470.
6. Mathew J., Sleight P., Lonn E. et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril // Circulation. 2001. V. 104. № 14. P. 1615–1621.
7. Fagard R. H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies // Hypertension. 2009. V. 54. P. 1084–1091.
8. Klingbeil A., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Am J Med. 2003. V. 115. № 1. P. 41–46.
9. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // Am. J. Hypertens. 1992. V. 5. № 2. P. 95–110.
10. Бойцов С.А., Гришаев С.Л. и др. Новый метод описания результатов спектрально-временного картирования ЭКГ-ВР и оценка его диагностической эффективности // Вест. аритмологи. 1999. Т. 14. № 14. С. 25–29.
11. Семенкин А.А., Чиндарева О.И., Махрова Н.В. и др. Сравнение воспроизводимости традиционной и усредненной электрокардиографии // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22. № 3. С. 316–323.
12. Семенкин А.А., Махрова Н.В., Чиндарева О.И., Нечаева Г.И., Сивков И.Е., Семенова Е.В. Сравнительная оценка вариабельности показателей традиционной ЭКГ // Медицинская техника. 2017. № 5. С. 4–27.
13. Семенкин А.А., Чиндарева О.И., Махрова Н.В. и др. Определение массы миокарда левого желудочка по показателям усредненной электрокардиограммы // Сердечная недостаточность. 2016. Т. 17. № 5. С. 333–338.
14. Способ определения массы миокарда левого желудочка сердца у больных неосложненной артериальной гипертензией при помощи усредненной электрокардиографии: пат. 2015151297 / А.А. Семенкин, О.И. Чиндарева, Н.В. Махрова, Г.И. Нечаева, В.В. Потапов, Л.А. Живилова, Е.В. Семенова (RU); ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (RU). № 2612822; заявл. 30.11.15; опубл. 13.03.17, Бюл. № 8.
15. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Journal of the American Society of Echocardiography. 2015. V. 28. № 1. P. 1–35.
16. Sundström J., Lind L., Ärnlov J. et al. Echocardiographic and Electrocardiographic Diagnoses of Left Ventricular Hypertrophy Predict Mortality Independently of Each Other in a Population of Elderly Men // Circulation. 2001. V. 103. № 19. P. 2346–2351.
17. Tognon A. P., Foppa M., Luft V. C. et al. Reproducibility of Left Ventricular Mass by Echocardiogram in the ELSA-Brasil // Arq Bras Cardiol. 2015. V. 104. № 2. P. 104–111.
18. De Vries S., Heesen W., Beltman F. et al. Prediction of the left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension // Am J Cardiol. 1996. V. 77. № 11. P. 974–978.
19. Wolf H., Burgraff G., Cuddy E. et al. Prediction of left ventricular mass from the electrocardiogram // J Electrocardiol. 1991. V. 24. P. 121–127.
20. Casale P., Devereux R., Alonso D. et al. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings // Circulation. 1987. V. 75. № 3. P. 565–572.
21. Van Den Hoogen J. P., Mol W. H., Kowsalee A. et al. Reproducibility of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in general practice // Eur Heart J. 1992. V. 13. № 12. P. 1606–1610.
22. Farb A., Devereux R., Kligfield P. Day-to-day variability of voltage measurements used in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy // JACC. 1990. V. 15. № 3. P. 618–623.
23. McLaughlin S., Aitchison T., Macfarlane P. The value of the coefficient of variation in assessing repeat variation in ECG measurements // Eur Heart J. 1998. V. 19. № 2. P. 342–351.

Алгоритмы анализа ЭКГ в амбулаторной практике

Т. В. Чегаева, кандидат медицинских наук

Е. О. Самохина, кандидат медицинских наук

Т. Е. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены алгоритмы интерпретации электрокардиограммы. Предлагаемые алгоритмы позволяют максимально быстро ответить на первый важный вопрос, встающий перед амбулаторным врачом: «норма — патология», а далее, опираясь на близкий и понятный для практикующего врача клинический принцип диагностики «симптом — синдром — нозология», сформулировать электрокардиографическое заключение.

Ключевые слова: электрокардиограмма, сердечно-сосудистая патология, диагностика.

Abstract. Algorithms of electrocardiography were considered. The suggested algorithms allow to answer the first, most important question asked by outpatient doctor, as fast as possible: «norm or pathology», and, furthermore, basing on the clinical principle of diagnostics, close and comprehensible for the practicing doctor: «symptom — syndrome — nosology», formulate electrocardiological conclusion.

Keywords: electrocardiography, cardiovascular pathology, diagnostics.

Электрокардиография (ЭКГ), несмотря на более чем 100-летнюю историю применения в клинической практике, до сих пор остается востребованным методом диагностики сердечно-сосудистой патологии. Еще в начале 20 века Владимир Филиппович Зеленин впервые начал проводить систематические электрокардиографические исследования пациентов в клинике [1]. Особую значимость метод имеет в амбулаторной общеврачебной практике благодаря информативности и доступности. Наличие портативных аппаратов дает возможность многократного применения, в том числе на дому.

Важно, чтобы каждый врач, использующий данный метод, мог быстро и правильно трактовать полученные данные. Сегодня в арсенале врача имеется большое количество доступной литературы по клинической электрокардиографии, которая, как правило, адресована врачам функциональной диагностики [2–6].

Разработанные нами алгоритмы анализа ЭКГ обобщают и делают данные специальной литературы более доступными для врачей первичного звена здравоохранения. Практическое применение данных алгоритмов на практике, на протяжении многолетнего опыта преподавания врачам общей практики, свидетельствует о рациональности и эффективности представленных приемов анализа электрокардиограмм для освоения основ электрокардиографии и их использования в клинической практике [7].

Основная цель использования данных алгоритмов — облегчить освоение приемов интерпретации электрокардиограмм с помощью упрощенных, но в то же время ака-

демичных методов анализа ЭКГ. Предлагаемые алгоритмы позволяют максимально быстро ответить на первый важный вопрос, встающий перед амбулаторным врачом: «норма — патология», а далее, опираясь на близкий и понятный для практикующего врача клинический принцип диагностики «симптом — синдром — нозология», сформулировать электрокардиографическое заключение.

На электрокардиограмме выявляются признаки отклонения от нормы (ЭКГ-симптомы), группирующиеся одним механизмом развития в ЭКГ-синдромы, и при сопоставлении с возрастом, полом, конституцией пациента, клиникой заболевания формулируется электрокардиографическое заключение (ЭКГ-диагноз).

Основой клинического диагноза являются особенности клинической картины заболевания (дебют, факторы риска, клинические симптомы и синдромы, темпы прогрессирования), и электрокардиография играет важную, но вспомогательную роль.

Для интерниста, не владеющего специальными знаниями функциональной диагностики, необходим строгий порядок анализа ЭКГ. Использование алгоритма предполагает строгую последовательность анализа основных элементов электрокардиограммы, который должен включать следующие параметры:

- оценка контрольного милливольта (стандартный милливольт = 10 мм);
- оценка скорости регистрации ЭКГ (50 мм/сек или 25 мм/сек);
- определение основного ритма (синусовый, эктопический);
- определение правильности ритма (равенство интервалов R-R; максимальное и минимальное расстояния R-R отличаются друг от друга менее чем на 0,15 сек);

¹ Контактная информация:
temorozova@gmail.com

Анализ элементов ЭКГ

Зубцы и интервалы	Параметры анализа	Норма	ЭКГ-синдром
P	Ширина (сек)	$\leq 0,10$	$> 0,10$, синдром «широкого» P (часто двугорбый)
	Амплитуда (мм)	$\leq 2,5$	$> 2,5$, синдром «высокого» P (симметричный, остроконечный)
	Полярность	P (+) I, II, AVF, V_3-V_6 P (-) AVR P (+; -; +/-) III, AVL, V_1, V_2	Нарушение полярности, положения (после QRS), отсутствие зубца P Эктопический ритм
	Взаимосвязь с QRS	P предшествует QRS Синусовый ритм	
PQ	Длина (сек)	0,12–0,20	$\leq 0,11$, синдром преждевременного возбуждения желудочков (WPW, CLC) $> 0,20$, AV-блокады
QRS	Продолжительность (сек) Наличие или отсутствие деформации	$\leq 0,10$ Деформации нет	$> 0,10$, синдром «широкого», деформированного (засубрины, закругленные углы) QRS
Q	Продолжительность (сек) Амплитуда	$\leq 0,03$ $\leq 1/4$ рядом стоящего зубца R	$> 0,03$ $> 1/4$ рядом стоящего зубца R Патологический Q
QRS	Динамика амплитуды зубца R в грудных отведениях V_1-V_6		Отсутствие нарастания R от V_1 к V_4 Очаговые изменения: инфаркт, рубец, аневризма
		R_{V4} — макс. R R от V_4 к V_6 убывает	Отсутствие убывания R от V_4 к V_6 + глубокий S_{V1} $R_{V5} + S_{V1} > 38$ мм: гипертрофия левого желудочка
	Соотношение R/S в грудных отведениях V_1-V_6	R_{V1} — мин. S_{V1} — макс. $S_{V1} > R_{V1}$	Синдром «высокого R_{V1} » $R_{V1} > S_{V1}$: перегрузка, гипертрофия правого желудочка
ST	Отношение к изолинии	На изолинии	Подъем > 1 мм Депрессия > 1 мм
T	Полярность Амплитуда	P (+): I, II, AVF, V_3-V_6 P (-): AVR P (+; -; +/-): III, AVL, V_1, V_2	Снижение или увеличение амплитуды Отрицательный T
Q-T	Продолжительность (сек)		Синдром удлинения интервала QT (увеличение QT против нормы на 0,05)

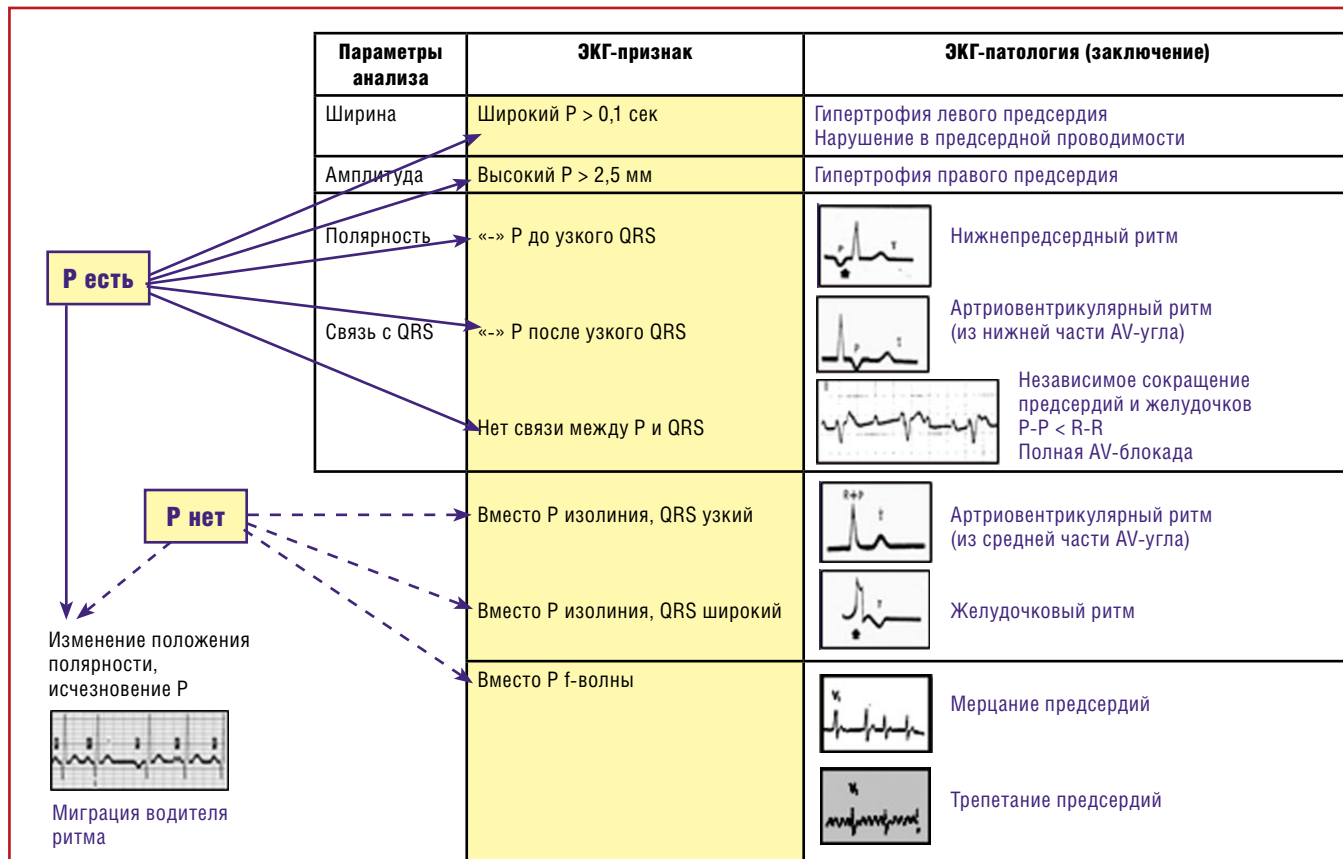
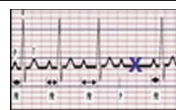
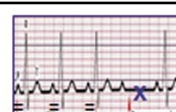
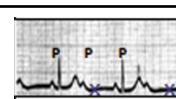


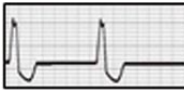
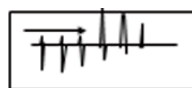
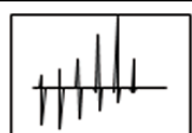
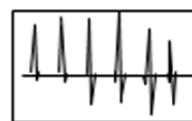
Рис. 1. Алгоритм анализа зубца P

ЭКГ-признаки		ЭКГ-патология (заключение)
< 0,12 сек QRS узкий		Синдром укорочения PQ (CLC)
< 0,12 сек QRS широкий Δ волна		WPW-синдром
> 0,20 сек, Const, QRST не выпадает		AV-блокада I ст.
Периодическое выпадение QRST с предшествующим удлинением PQ		AV-блокада II ст., I тип Мобитца
Периодическое выпадение QRST без предшествующего изменения PQ		AV-блокада II ст., II тип Мобитца
Выпадение каждого второго QRST		AV-блокада II ст. 2:1

PQ

Параметр анализа
Продолжительность

Рис. 2. Алгоритм анализа интервала PQ

Параметры анализа	ЭКГ-признаки	ЭКГ-патология (заключение)
Ширина	> 0,1 сек Деформирован	 WPW-синдром  Желудочковый ритм  БЛНПГ  БЛНПГ
Q Нарастание R от V ₁ к V ₄	> 0,03 сек > 1/4 R Отсутствие нарастания R от V ₁ к V ₄	 
Убывание R от V ₄ к V ₅	Отсутствие убывания R от V ₄ к V ₅ R _{V5} > R _{V4}	
Соотношение R/S в отведениях V ₁ -V ₆	R _{V1} > S _{V1}	

QRS

Рис. 3. Алгоритм анализа QRS

- подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС = 60: R-R (сек) или по линейке);
- характеристика зубцов, интервалов, сегментов (табл.);

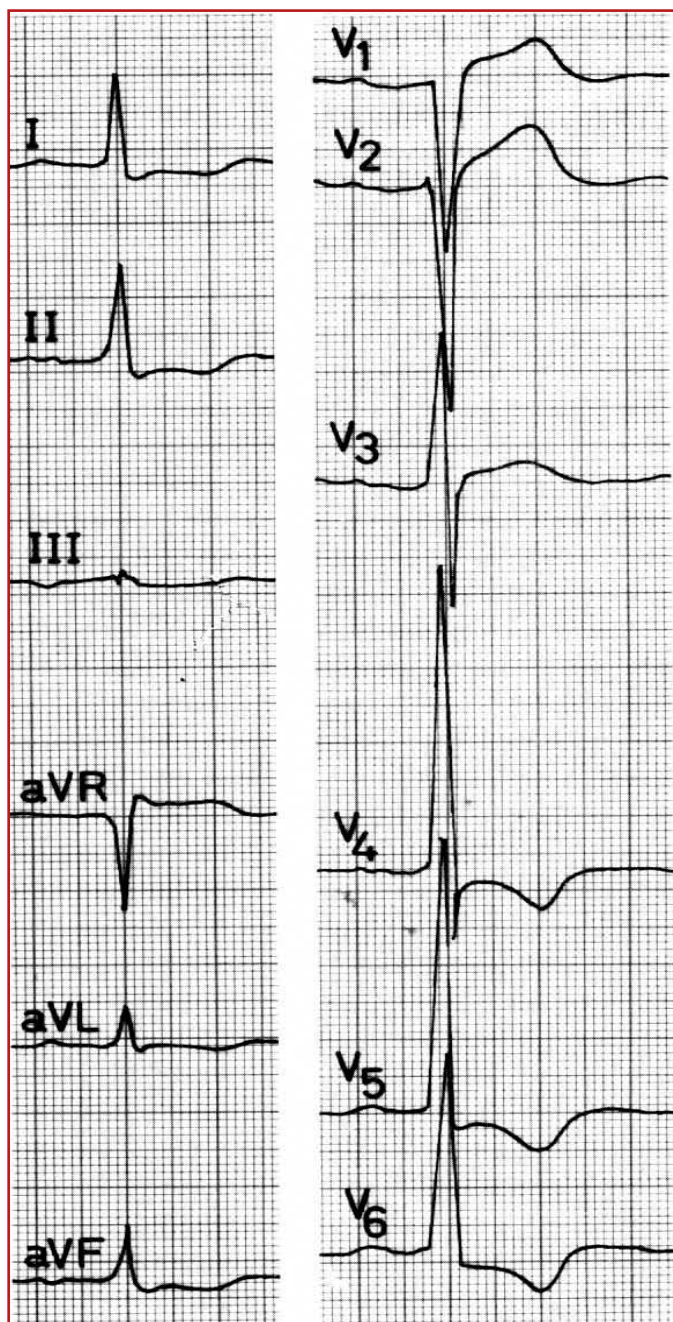


Рис. 4. Гипертрофия левого предсердия (P = 0,12 сек, P зазубрен, пациент 61 года, пенсионер. В течение 10 лет страдает гипертонической болезнью)

- определение вольтажа (достаточный — если хотя бы в одном стандартном или однополюсном отведении амплитуда комплекса QRS > 5 мм и хотя бы в одном из грудных отведений > 8 мм);
- определение электрической оси сердца;
- электрокардиографическое заключение;
- сопоставление данных ЭКГ с:
 - возрастом и конституцией пациента;
 - физиологическими особенностями (беременность и пр.);
 - клинической картиной и давностью заболевания;
 - проводимой терапией.

Для каждого элемента ЭКГ необходимо проанализировать определенные параметры, сопоставить их с нормой, выделить отклонения от нормы и сделать заключение.

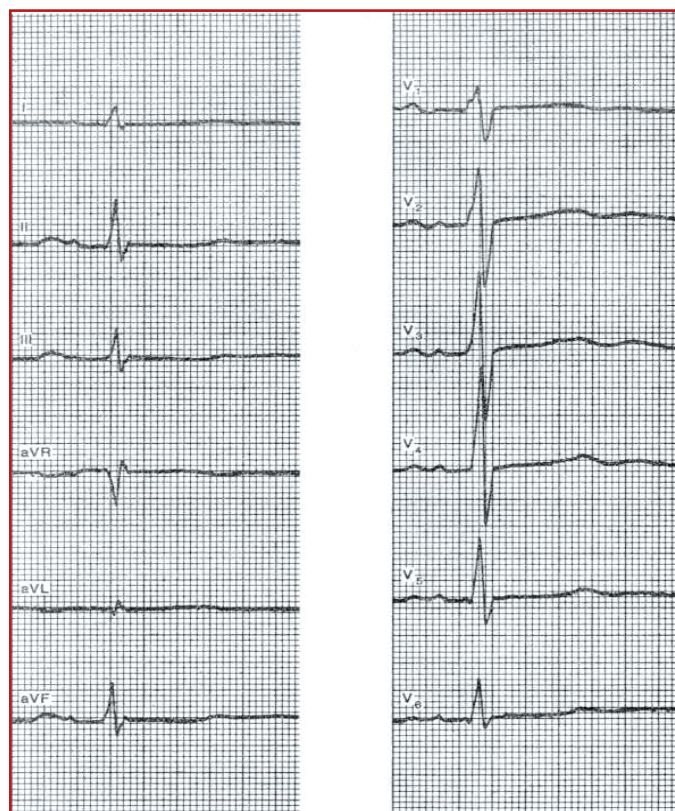


Рис. 5. Внутриведсердная блокада (P = 0,14 сек, P зазубрен, пациентка 72 лет с генерализованным атеросклерозом)

В табл. перечислены параметры, требующие анализа, и их нормальные характеристики, что позволяет выявить основные отклонения от нормы.

Рис. 1–3 отражают непосредственно алгоритмы ЭКГ-диагностики по принципу «синдром — нозология». Следование алгоритму требует от врача последовательного и тщательного анализа ЭКГ и с большой вероятностью исключает возможность пропустить значимую патологию.

Примеры ЭКГ

Таким образом, предлагаемый анализ параметров элементов ЭКГ по определенному плану, являясь первым шагом, дает направление расшифровке электрокардиограммы с привлечением источников литературы по клинической медицине и функциональной диагностике. ■

Литература

1. Зеленин В. Ф. Электрокардиограмма, ее значение для физиологии, общей патологии, фармакологии и клиники // Воен.-мед. журн., 1910. Т. 228. С. 677.
2. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Медицина, 1983. 528 с., ил.
3. Сыркин А. Л. ЭКГ для врача общей практики. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. 176 с., ил.
4. Эберт Г. Простой анализ ЭКГ: интерпретация, дифференциальный диагноз. М.: «Логосфера», 2010. 279 с.
5. Материалы 13-го Конгресса «Клиническая электрокардиография», 25–26 апреля 2012 г., Калининград.
6. Циммерман Ф. Клиническая электрокардиография. Второе издание. 2016. 424 с. ISBN 978–5–9518–0164–7, 0–07–14302–8
7. Чегаева Т. В. Алгоритмы ЭКГ-диагностики в общеврачебной практике / Под редакцией академика РАН И. Н. Денисова. Москва, 2011.

Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства?

А. С. Скотников*,¹, кандидат медицинских наук

Д. Ю. Юдина**

Е. Ю. Стахнёв***, кандидат медицинских наук

* ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** АНО НИЦ «Рациональная медицина», Москва

*** КГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. И. Сергеева, Хабаровск

Резюме. Рассмотрены подходы к выбору гипотензивной терапии у разных категорий пациентов, отталкиваясь от возрастных, половых, гендерных (социальных) особенностей больных, а также спектра факторов риска и нозологических единиц в структуре коморбидности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, коморбидность.

Abstract. The article considers approaches to selection of hypotensive therapy for different categories of patients, on the basis of age-, sex-, gender-related (social) characteristics of the patients, as well as the range of risk factors and nosological units in the structure of comorbidity.

Keywords: arterial hypertension, hypotensive therapy, comorbidity.

Медикаментозное лечение повышенных цифр артериального давления (АД) в течение десятков последних лет остается популярной и очень востребованной темой, обсуждаемой на страницах перечня медицинских изданий, в научных программах терапевтических конгрессов и многочисленных средствах массовой информации.

Тезис 1. Современные препараты

История изучения и применения гипотензивной терапии помнит применение многих лекарственных средств, среди которых были периферические вазодилататоры, ганглиоблокаторы, симпатолитики, миотропные спазмолитики, органические нитраты, петлевые диуретики, α-адреномиметики, нейролептики, а также препараты, содержащие макро- и микроэлементы, растительные алкалоиды, витамины и биологически активные добавки (рис. 1).

Однако перечисленные классы медикаментов изжили себя в качестве лекарственных средств, применяемых



с целью коррекции АД, а их назначение в urgentных и плановых ситуациях в эпоху расцвета современных гипотензивных препаратов неоправданно, старо, а зачастую опасно.

Современными гипотензивными препаратами являются ингибиторы АПФ (иАПФ) (эналаприл, рамиприл, периндоприл, лизиноприл и т. д.), антагонисты ангиотензиновых рецепторов (лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан, азилсартан и т. д.), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин,

лерканидипин, фелодипин и т. д.), бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол и т. д.), альфа-адреноблокаторы (урапидил и т. д.), диуретики (индапамид, хлорталидон, гидрохлортиазид и т. д.), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин и т. д.).

Часть из этих препаратов стали классикой, пройдя огромное количество широкомасштабных исследований (например, эналаприл, метопролол, индапамид и т. д.), изучение же других более новых препаратов продол-

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

Таблица

Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ [2]

иАПФ	Число Trials	Число больных в них	Число Trials с «твердыми» конечными точками	Число больных в них	Число Trials с доказанной эффективностью на общую смертность	Число больных в них
Каптоприл	10	89185	9	88427	5	63514
Эналаприл	14	30340	10	27961	7	12791
Рамиприл	13	34215	8	22109	2	11547
Лизиноприл	7	53435	5	53030	1	3164
Трандолаприл	1	1749	1	1749	1	1749
Зофеноприл	1	1556	1	1556	1	1556
Спираприл	2	843	1	248	1	248
Периндоприл	3	18800	2	18320		
Делаприл	1	1936	1	1936		
Цилазаприл	2	2129	1	1436		
Фозиноприл	4	1731	1	285		
Квинаприл	3	5621	1	129		
Беназеприл	1	583	–	–		
Мозексиприл	1	93	–	–		

жаются и сегодня (например, азилсартан, урапидил, лерканидипин и др.). Основной эффект всех этих лекарственных средств выражается в понижении артериального давления, все они воздействуют на АД примерно в равной степени и эквивалентно друг другу снижают риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Однако выбор конкретного препарата врачом должен зависеть от множества особенностей больного, которому назначается терапия: гендерных и возрастных особенностей, конституции и телосложения, уровня приверженности к терапии, наличия хронических интоксикаций, индивидуальной непереносимости компонентов лекарственного средства, коморбидного статуса, сопутствующего лечения, — все это делает идеальный подход к назначению гипотензивных медикаментов (впрочем, как и любых других) строго персонализированным, что на практике достигается далеко не всегда.

Тезис 2. Препараты с большой доказательной базой

Начиная с 1990-х гг. основой медицинской практики стали не устоявшиеся стереотипы, а научные данные, полученные в ходе клинических исследований разных масштабов, уровней и видов — доказательства безопасности лечения, доказательства эффективности лечения, доказательства сиюминутной эффективности лечения по «суррогатным» конечным точкам (снижение АД, коррекция липидограммы, изменение фракции выброса и т. д.)

и доказательства прогностической эффективности терапии по «твердым» конечным точкам (снижение смертности и защита органов-мишеней). Из обилия современных гипотензивных препаратов далеко не все отличаются всей полнотой вышеперечисленной доказанности. На примере иАПФ из таблицы видны основные препараты, зарекомендовавшие себя с научной точки зрения. Детально ознакомившись с данными, представленными в таблице, можно сделать вывод о том, что даже классические и уже далеко не новые иАПФ (например, эналаприл) по сей день не утратили своих позиций, заслуженных в исследованиях ANBP 2, NETWORK, RESOLVD, SCAT, STOP — Hypertension 2, PRACTICAL, ABCD, CARMEN, CASSIS, CONSENSUS, CONSENSUS II, HANE, LIVE, PRESERVE, RAAS, SLIP, SOLVD, TOMHS, V — HeFT II и др., а потому не уступили более новым представителям своего же класса.

Тезис 3. Препараты с органопротективными свойствами

Эквивалентность и сопоставимость гипотензивного эффекта данных лекарственных препаратов диктует необходимость поиска и констатации их дополнительных свойств, уравнивать величины которых, в большинстве своем, не представляется возможным. Богатая палитра плеiotропных и органопротективных (церебро-, ангио-, кардио-, нефропротекция) эффектов современных гипотензивных

препаратов, а также их минимальные межлекарственные взаимодействия способствуют рационализации фармакотерапии артериальной гипертензии у коморбидных больных, обладающих рядом факторов риска и широким спектром сопутствующей патологии, а потому обреченных на прием большого числа медикаментов.

Преимущество одних гипотензивных препаратов перед другими связано, прежде всего, с их органопротективными свойствами, которые на фоне параллельного снижения АД способствуют значимому уменьшению частоты развития неблагоприятных сосудистых событий. Из этого следует, что назначение гипотензивной терапии среди прочих интересов преследует задачу сохранения структуры и функции внутренних органов (рис. 2).

Говоря о кардиопротекции, выбор лекарственного средства, снижающего уровень АД, должен отражать его влияние на уменьшение гипертрофии и дилатации миокарда левого желудочка, замедление прогрессирования миокардиофиброза, обеспечение антиишемических эффектов и коррекцию метаболических процессов в сердечной мышце. Кардиопротективные эффекты гипотензивных препаратов широко изучены, доказано, что современные лекарственные средства, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируют кардиопротективные эффекты друг друга и могут быть дополнены селективными препаратами из ряда средств с метаболи-



Рис. 2. Оценка органопротективных эффектов современных антигипертензивных препаратов [3]

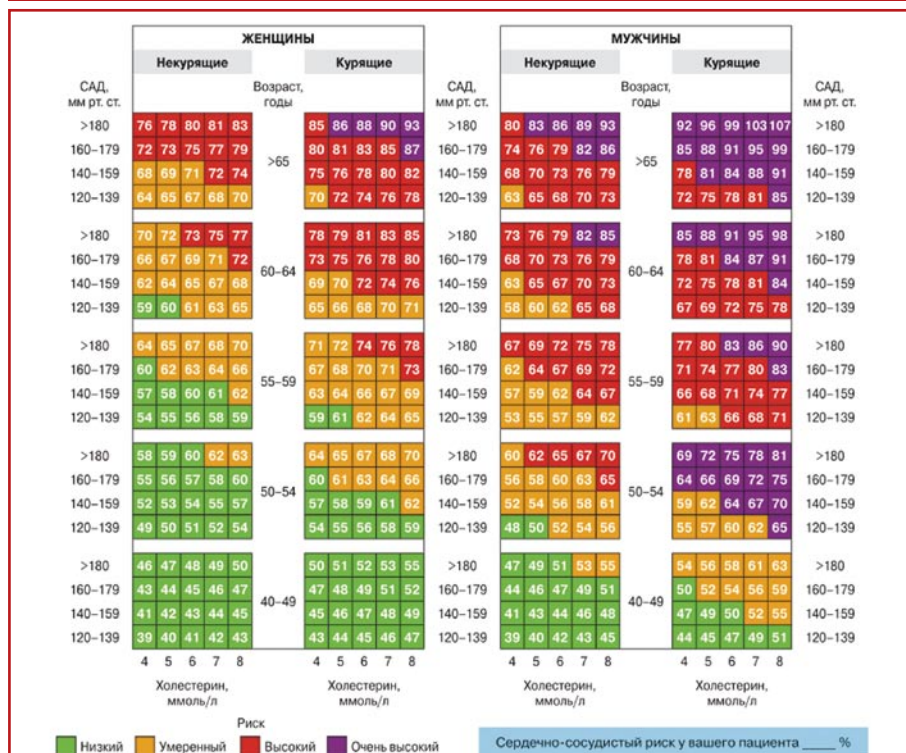


Рис. 3. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE [4]

ческим эффектом на клетку (триметазин, ранолазин, мельдоний).

Церебропротективные свойства гипотензивных препаратов складываются, прежде всего, из их способностей профилактировать первичные и повторные цереброваскулярные катастрофы, что может быть достигнуто путем улучшения реологических свойств крови, увеличения высвобождения оксида азота и простациклинов,

нормализации функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов, а также контроля над частотой сердечных сокращений и с помощью других механизмов. Дополнением к гипотензивной терапии, обладающей церебропротективным эффектом, могут служить селективные нейропротекторы: донаторы ацетилхолина (цитиколин, холина альфасцерат), стимуляторы нейропептидной актив-

ности (Церебролизин, Актотегин), вазодилататоры (винпоцетин, нафтидрофурил, пирацетам и т. д.).

Нефропротекция, обусловленная влиянием гипотензивных лекарственных средств, обычно сводится к дилатации афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков, снижению гидравлического давления в клубочковых капиллярах, торможению пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток и фибробластов, а также уменьшению синтеза компонентов мезангиального (межсосудистого) матрикса. Важность нефропротекции и почечная безопасность любой терапии, учитывая доказанность взаимоотношения сосудистой патологии урологических и нефрологических заболеваний (Стахнёв Е. Ю., 2013), не вызывает никаких сомнений. Нефропротективными эффектами обладают многие гипотензивные препараты, однако в большей степени ими характеризуются рамиприл, ирбесартан, бисопролол и индапамид.

Немалое внимание в последнее время уделяется ангиопротекции и способности препаратов воздействовать не только на один фактор риска, а сразу на весь их спектр, несколько нивелируя синергизм негативных эффектов последних, т. н. «сосудистый (сердечный) возраст». Этот показатель является тесно связанным с Фрамингемской шкалой кардиоваскулярного риска (SCORE), прост в вычислении, нагляден и применим в рутинной врачебной деятельности (рис. 3).

Данный показатель применим не только для изолированной оценки функционального состояния сердца и крупных сосудов, но и позволяет дать некую целостную оценку состояния организма пациента. Online-калькулятор сосудистого возраста представлен на одном из европейских медицинских сайтов: <http://www.everisthealth.com/tools/calculator/>.

Эффективность органопротективных свойств медикаментов, принимаемых с целью снижения АД, можно объективно оценить с помощью ряда дополнительных диагностических методик, среди которых электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также измерение жесткости сосудистой стенки (индекс CAVI), и заполнения вышеприведен-

ной шкалы расчета сосудистого возраста.

В одной из наших работ (неинтервенционное исследование ФОРСАЖ, посвященное изучению влияния ранней Фармакологической Органопротекции на Развитие осложнений Артериальной гипертензии в условиях низкой приверженности к лечению) с отечественным препаратом Гипотэф, в состав которого входят низкие дозы эналаприла, метопролола тартрата, индапамида и винпоцетина, доказательная база которых была описана авторами в предыдущих статьях, мы показали, что на фоне модификации образа жизни в группе препарата Гипотэф ($n = 70$) системная артериальная жесткость снизилась на 22,1% ($p < 0,05$), а в контрольной группе (традиционная гипотензивная терапия) ($n = 70$) — на 15,3% ($p < 0,05$), таким образом, разница в динамике снижения показателей сердечно-сосудистого индекса между группами составила 6,8% ($p < 0,05$).

В дополнение к индексу CAVI всем больным за период наблюдения авторы дважды проводили оценку сосудистого возраста, которая за 360 дней комплексного лечения и амбулаторного наблюдения снизилась в группе препарата Гипотэф с $61,7 \pm 5,2$ года до $55,1 \pm 1,8$ года, а в контрольной группе — с $59,5 \pm 4,6$ года до $54,9 \pm 2,5$ года. Динамика замедления старения сосудов в основной группе составила 10,7% ($p < 0,05$), а в группе контроля — 7,3% ($p < 0,05$). Таким образом, разница в динамике снижения такого модифицируемого параметра, как сосудистый возраст, между группами составила 3,4% ($p > 0,05$).

Таким образом, фиксированная комбинация эналаприла, индапамида, метопролола тартрата и винпоцетина показала, что при условии коррекции образа жизни и устранения негативного воздействия факторов риска способна оказывать собственные ангиопротективные эффекты (снижение системной и церебральной артериальной сосудистой жесткости, вазодилатация магистральных сосудов головы и шеи), сопоставимые и превышающие таковые у большинства современных гипотензивных комбинаций.

Тезис 4. Препараты с плеiotропными эффектами

В конкретных клинических ситуациях назначение лекарственного сред-



Рис. 4. Плейотропные эффекты гипотензивных препаратов [5]



Рис. 5. Взаимодействие антигипертензивной и липидснижающей терапии [6]

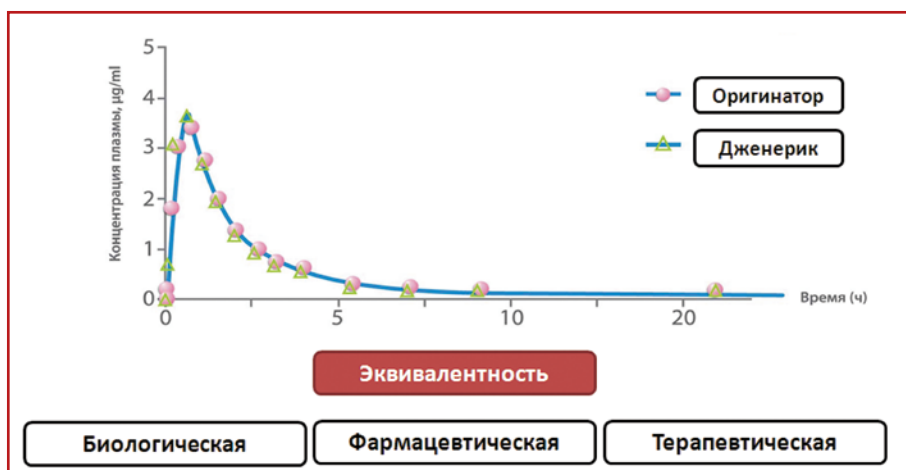
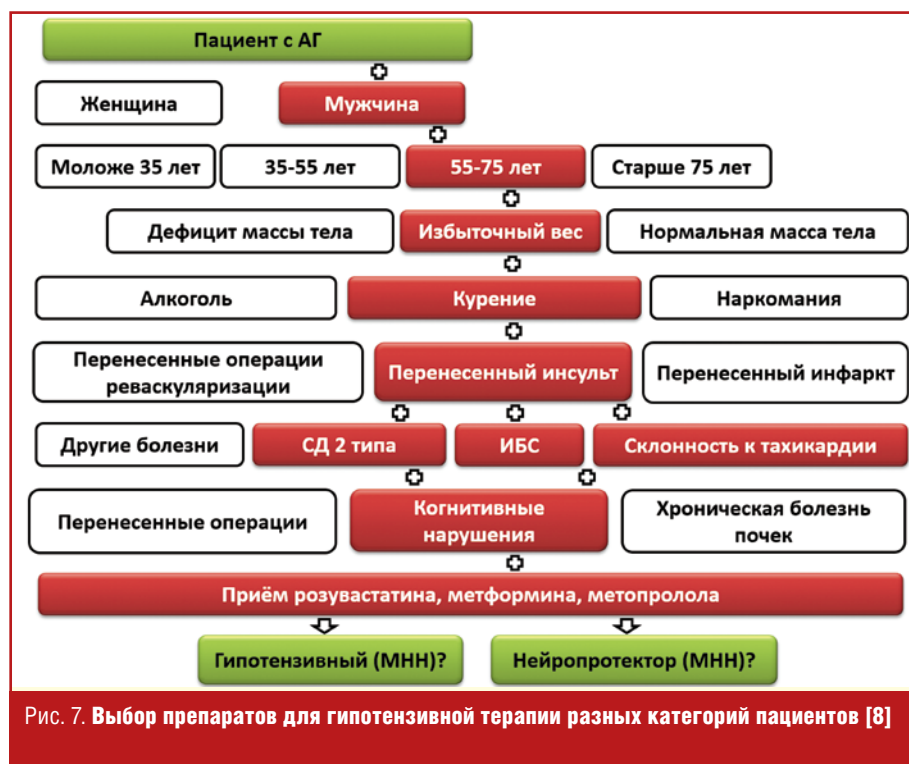


Рис. 6. Фармацевтическая биологическая и терапевтическая эквивалентность дженерических препаратов [7]

ства может зависеть от фазы основного заболевания, состояния других органов и систем, декомпенсации сопутствующей патологии на момент

обострения основного недуга. Богатая палитра плеiotропных (дополнительных полезных) эффектов современных гипотензивных препаратов позволяет



осуществлять их выбор, ориентируясь на спектр заболеваний, имеющих у пациента, и на аспекты, указанные выше.

Среди множества проявлений дозозависимой плейотропии антигипертензивных средств можно выделить метаболические, антиоксидантные, противовоспалительные, гиполипидемические и прочие эффекты, а также способность отдельных классов и представителей уменьшать рост злокачественных новообразований, предотвращать развитие аспирационных пневмоний, профилактировать обострение подагры, способствовать уменьшению эритроцитоза и т. д. С точки зрения клинической фармакологии знание плейотропных эффектов гипотензивных препаратов и умение пользоваться ими — залог успеха комедикации и рациональной фармакотерапии, а также действенный способ борьбы с полипрагмазией в условиях коморбидности (рис. 4).

Если рассматривать все тот же Гипотэф не только как гипотензивное лекарственное средство, но и с точки зрения плейотропных свойств его компонентов, то можно констатировать, что:

- эналаприл а) уменьшает эндотелиальную дисфункцию и способствует эндотелий-зависимой вазодилатации, снижая секрецию эндотелина-1 и стимулируя местную выработку эндотелий-секретируемого гипер-

поляризирующего фактора; б) обладает антиаритмическим эффектом и препятствует переходу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную за счёт регресса ремоделирования миокардиальной ткани и восстановления нормальной электрической активности сердца; в) характеризуется антитромботическими и антиишемическими свойствами, обусловленными снижением степени спонтанной агрегации тромбоцитов, накоплением брадикинина — мощного биологического агента с литическими свойствами, повышением синтеза липопротеинов высокой плотности, распадом липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, ускорением процессов стабилизации имеющих атеросклеротических бляшек, а также подавлением асептического воспаления в сосудистой стенке; г) борется с инсулинрезистентностью, ликвидируя хроническую ишемизацию микрососудистого русла поджелудочной железы, утилизируя токсические продукты извращенного метаболизма энергетических субстратов;

- индапамид а) способствует регрессу гипертрофии левого желудочка; б) повышает скорость клубочковой фильтрации; в) обеспечивает артериальную вазодилатацию; г) уменьшает жесткость сосудов; д) гарантирует сбережение в орга-

низме кальция, что актуально для пациентов с остеопорозом и нефролитиазом;

- винпоцетин, не обладая самостоятельным антигипертензивным эффектом, дополняет Гипотэф а) антигипоксическими, антиагрегационными и сосудорасширяющими свойствами; б) улучшая микроциркуляцию в головном мозге, благодаря ингибированию агрегации тромбоцитов и обратного захвата аденозина, увеличению деформируемости эритроцитов, снижению вязкости крови; в) обеспечивая переход кислорода в клетки и повышая устойчивость головного мозга к гипоксии и ишемии, что благотворно отражается на когнитивном статусе больных.

Тезис 5. Безопасные препараты

Вопрос лекарственных взаимодействий гипотензивных средств между собой и с другими классами медикаментов, использующихся в терапии коморбидного больного, сегодня стоит особенно остро. Большинство назначаемых препаратов проходят метаболизм в одной и той же субъединице 3 A4 системы цитохромов P450, а значит, инактивируют или индуцируют друг друга, увеличивая риск развития нежелательных, порой непрогнозируемых, эффектов. Таким образом, при назначении антигипертензивной терапии следует принимать во внимание аспекты сопутствующего консервативного лечения, а наибольшую осторожность следует проявлять, комбинируя гипотензивные лекарственные средства с антиагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антацидами, антикоагулянтами, диуретиками, антибиотиками, антиаритмиками, сахароснижающими и психотропными средствами (рис. 5).

С другой стороны, в гипотензивной терапии коморбидного больного существуют межлекарственные взаимодействия, от которых здоровье и самочувствие пациента могут извлечь выгоду. Например, нивелирование одними лекарственными средствами побочных эффектов других особенно выражено в случаях использования иАПФ с целью уменьшения отеков, вызванных антагонистами кальция, и, наоборот, назначения антагонистов кальция, НПВП или кромогликатов для профилактики и устранения брадикининового кашля, потенциальный

ГИПОТЭФ

ГИПОТензивный ЭФфект ГАРАНТИРОВАН ✓

Идеально подходит для стартовой
терапии артериальной гипертензии
у работающего пациента
с САД 140-160 мм рт. ст.
и склонностью к тахикардии

- ✓ Гарантированный гипотензивный эффект
- ✓ Отличная переносимость без риска гипотонии
- ✓ Удобный прием: 1 таблетка в сутки
- ✓ Доказанная органопротекция
- ✓ Улучшает мозговое кровообращение и когнитивные функции

Единственная
Низкодозовая
Четырехкомпонентная
Нейропротективная
Гипотензивная
Комбинация

винпоцетин 2,5 мг
эналаприл 5 мг
метопролол 25 мг
индапамид 0,75 мг



На правах рекламы

Клапитакс
Клопидогрел

75 150 300

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

Чтобы жить дольше
Защита от атеротромбоза
любой локализации



Рег. ука. ЛП-002947



ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU

ESKO PHARMA
excellence is in idea

1. По разнообразию дозировок клопидогрела. 2. По данным исследования биоэквивалентности. 3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками

риск развития которого имеет место на фоне приема иАПФ.

Несомненно, что фиксированные комбинации в терапии артериальной гипертензии дополнительно способствуют повышению безопасности проводимого лечения, т.к. в их составе, как правило, присутствуют низкие дозы активных компонентов, практически лишенные побочных эффектов.

Тезис 6. Доступные препараты

Кроме того, следует помнить о финансовой стороне вопроса и материальных возможностях пациента с АГ, который с целью коррекции факторов риска, а также предотвращения неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий и компенсации сопутствующей патологии вынужден принимать ряд других не бесплатных лекарств. Очевидно, что стоимость оригинальных гипотензивных препаратов на порядок выше цен на дженерики, при этом разница в абсолютном большинстве случаев объясняется превосходством в изученности оригинального препарата в широкомасштабных международных исследованиях. Означает ли данный факт, что воспроизведенные гипотензивные препараты не имеют права на жизнь или априори хуже бренда?

Повсеместная тенденция проведения дженериковыми фармацевтическими компаниями собственных исследований доказывает обратное — часть сегодняшних дженерических препаратов обладает фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью (рис. 6) с оригинальными лекарственными средствами для лечения повышенных цифр АД. Более того, у подавляющего числа врачей сформированы собственные предпочтения в отношении дженериков, обусловленные опытом работы с ними и стажем использования их в своей практике. В этой связи очень часто возникает феномен «подмены», когда провизор под предлогом акцентирования внимания на международном непатентованном наименовании (МНН) лекарственного средства, а возможно, руководствуясь сторонними интересами, отпускает пациенту подобный гипотензивный препарат, пренебрегая выбором практикующего врача, основанного на его авторитете, логике, рассуждениях и наработках.

Таким образом, владея информацией о доказательной базе конкретных лекарственных средств, имея представление о принципиальных звеньях

их фармакокинетики и фармакодинамики, опираясь на органопротективные и плейотропные эффекты антигипертензивных препаратов, памятуя о приверженности и преемственности, врач с помощью существующих сегодня рекомендаций и алгоритмов должен в каждом отдельно взятом клиническом наблюдении обосновывать свое назначение.

Наличие у врача этой информации позволяет привнести в лечение АГ у коморбидного больного преемственность, сохранить полезные свойства и предупредить повторные нежелательные эффекты ранее назначенных гипотензивных лекарственных средств. Кроме того, следует помнить, что выбор и назначение скорпомощных короткодействующих препаратов для лечения дестабилизации АД должно также осуществляться в соответствии со всеми вышеописанными тезисами.

Настоящая стратификация, отталкиваясь от возрастных, половых, гендерных (социальных) особенностей больных, а также спектра факторов риска и нозологических единиц в структуре коморбидности, позволит оптимизировать работу врача, поможет развить у терапевта закономерность в выборе препаратов для гипотензивной терапии разных категорий пациентов, объединенных повышенным АД (рис. 7).

Из рис. 7 следует, что назначение гипотензивного препарата конкретному мужчине затруднено: а) возрастом, в котором появляются проблемы, связанные с эректильной дисфункцией, снижением тестостерона и либидо, а также мнительностью больных о роли в их сексуальных нарушениях медикаментозных препаратов; б) избыточной массой тела, абдоминальным и висцеральным ожирением с развитием метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа; в) привычными интоксикациями, усугубляющими сосудистое старение и когнитивные функции; г) атеросклерозом, дислипидемией и ишемической болезнью сердца и головного мозга; д) гипертонусом симпатической нервной системы, частыми стрессами, общей усталостью и физическими нагрузками, способствующими тахикардии и аритмиям; е) приемом сопутствующих лекарственных препаратов, среди которых статины, бигуаниды, бета-адреноблокаторы.

Таким образом, поиск в структуре коморбидности клинико-фармакологических ниш для назна-

чения отдельных классов антигипертензивных средств в целом и алгоритмизация назначения их конкретных представителей в частности являются одними из приоритетных задач современного симбиоза терапии, гипертензиологии и клинической фармакологии.

Подобный портрет пациента (еще работающий мужчина, имеющий множественные факторы риска и первые проявления поражения органов-мишеней) в равной степени мог бы стать плацдармом для назначения ряда гипотензивных средств, среди которых сегодня выделяется препарат Гипотэф, положительные свойства которого в отношении первичной и вторичной профилактики, а также в отношении прогноза и качества жизни описаны в настоящей статье. ■

Литература

1. Приказ Минздрава СССР от 05.09.1985 № 1175 «О мерах по усилению профилактики гипертонической болезни» (вместе с «Инструкцией по выявлению, диспансеризации и профилактическому лечению лиц с повышенным артериальным давлением»).
2. Корзун А. И., Кириллова М. В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. СПб: ВМедА, 2003. 24 с.
3. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Тарасов А. В., Демидова М. А., Бетехтина В. А., Намсараев Ж. Н., Галеев Р. Г. Оценка органопротективных эффектов современных антигипертензивных препаратов // Вестник РГМУ. 2006. № 4 (51). С. 22–27.
4. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE // Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. 3: 18–26.
5. Hannon L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in «well-treated» hypertensive patients // Blood Press. 1994; 3 (4): 248–254.
6. Sever P. On behalf of the ASCOT investigators. ASCOT-LLA revisited: Interaction of antihypertensive and lipid-lowering therapy // American Heart Association Scientific Sessions. 2005, November 14.
7. Талибов О. Б. и соавт. Дженерики и эквивалентность — что стоит за терминами // Неотложная терапия. 2004. № 1–2. С. 16–17.
8. Скотников А. С., Селезнева М. Г. Обоснованное назначение комбинированной терапии (на примере артериальной гипертензии) как задача клинического фармаколога // Лечащий Врач. 2016. № 2. С. 30–36.

Таблица

Римские критерии IV функционального абдоминального вздутия/растяжения*

Диагностические критерии функционального абдоминального вздутия/растяжения должны включать оба из следующих

- Повторное вздутие и/или растяжение, возникающее по крайней мере 1 день в неделю, преобладающее над другими симптомами*
- Недостаточно критериев для диагноза синдрома раздраженного кишечника, функционального запора, функциональной диареи или постпрандиального дистресс-синдрома

Примечание. Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой.

** Может присутствовать легкая боль, связанная со вздутием живота, а также минимальные нарушения двигательной функции кишечника.*

** Л. И. Буторова, Н. Г. Кадникова, М. А. Осадчук, Т. Э. Плавник, Г. М. Токмулина. Вздутие живота и газообразование: современные возможности лечения // Лечащий Врач. 2018. № 2.*

Таблица

Современные возможности лечения вздутия живота*

Основные лечебные воздействия

1. Изменение рациона (диета с низким содержанием короткоцепочных углеводов)
2. Альфа-галактозидаза (Орликс)
3. Умеренная физическая нагрузка
4. Пробиотики
5. Прокинетики (Тримедат)
6. Антидепрессанты
7. Неабсорбируемые антибиотики
8. Антифлатуленты

** Л. И. Буторова, Н. Г. Кадникова, М. А. Осадчук, Т. Э. Плавник, Г. М. Токмулина. Вздутие живота и газообразование: современные возможности лечения // Лечащий Врач. 2018. № 2.*

Таблица

Газообразующие олигосахариды*

Олигосахариды	Химическая структура	Биологическая роль
Мелибиоза	Дисахарид, состоящий из D-галактозы и D-фруктозы	Содержится в мальве, кофейных бобах, картофеле, капусте всех видов и в других растениях
Раффиноза	Трисахарид, состоящий из остатков D-галактозы, D-глюкозы и D-фруктозы	Резервный углевод растений. Содержится в сахарном тростнике, свекле
Стахиоза	Тетрасахарид, состоящий из двух остатков галактозы, одного глюкозы и одного фруктозы	Содержится в бобовых культурах (фасоль, соя, клевер), в винограде

** Л. И. Буторова, Н. Г. Кадникова, М. А. Осадчук, Т. Э. Плавник, Г. М. Токмулина. Вздутие живота и газообразование: современные возможности лечения // Лечащий Врач. 2018. № 2.*

Эффективный отечественный месалазин в терапии язвенного колита

И. Н. Ручкина, доктор медицинских наук

О. В. Князев, доктор медицинских наук

И. Е. Трубицына, доктор медицинских наук

Н. А. Фадеева, кандидат медицинских наук

Е. А. Добролюбова

С. В. Белоусов

С. Г. Хомерики, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Парфенов¹, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва

Резюме. Изучена клиническая эффективность препарата на основе месалазина в лечении больных язвенным колитом легкой и средней тяжести в стадии обострения. У 30 больных достигнута клиническая и лабораторная ремиссия язвенного колита. У 1 больного препарат отменен из-за появившейся тошноты и рвоты. Через 4 недели у всех пациентов по данным гистологического исследования сохранялись признаки минимального колита.

Ключевые слова: язвенный колит, месалазин, цитокины, поддерживающая терапия.

Abstract. The effectiveness of mesalazine in the treatment of patients with slight and moderate ulcerative colitis was studied. Clinical and laboratory remission was achieved in 30 patients with ulcerative colitis. In 1 patient, the drug was canceled due to nausea and vomiting. After 4 weeks, all patients showed signs of minimal colitis according to the histological examination.

Keywords: ulcerative colitis, mesalazine, cytokines, maintenance therapy.

Язвенный колит (ЯК) относится к хроническим аутоиммунным заболеваниям и характеризуется эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки толстой кишки (СОТК). В патогенезе ЯК большую роль играют активация условно-патогенной микрофлоры и снижение барьерной функции СОТК. Образующиеся микробные антигены взаимодействуют с иммунной системой кишечника, активируют Т- и В-лимфоциты и инициируют синтез аутоантител. Большая роль в развитии воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) принадлежит провоспалительным цитокинам: фактору некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкинам (ИЛ) 1β, 12β, 17, 23 и др., вызывающим повреждение СОТК. Генетическая предрасположенность в несколько раз повышает риск развития ЯК. Уже известны 168 локусов генов, приводящих к развитию ЯК и болезни Крона (БК). На этой основе предпринимаются попытки создания диагностических панелей ВЗК [1].

Заболеемость ВЗК в северных странах Европы и Северной Америке воз-

росла за последние 40 лет приблизительно в 6 раз. Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет, одинаково часто заболевают как мужчины, так и женщины. Согласно последним эпидемиологическим обследованиям, распространенность ЯК в среднем достигает до 500 случаев на 100 тыс. населения [2].

Социальная значимость ЯК обусловлена преимущественным распространением среди лиц молодого возраста, хроническим прогрессирующим течением, необходимостью частого стационарного лечения, развитием системных внекишечных проявлений, снижением трудоспособности и качества жизни. У 25–37% течение ЯК в первые 5 лет сопровождается кишечным кровотечением, перфорацией, токсическим мегаколомом и другими тяжелыми осложнениями, требующими хирургического вмешательства [3, 4].

Медикаментозная терапия ЯК проводится согласно рекомендациям Европейского консенсуса (European Crohn's Colitis Organisation, ECCO) 2017 г. [5]. В нашей стране используются клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК и БК [6, 7]. Тактика лечения зависит от рас-

пространенности воспаления в толстой кишке, тяжести атаки, наличия внекишечных проявлений и осложнений.

Препаратом первой линии для лечения ЯК является месалазин или 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) [8]. Механизм действия 5-АСК заключается в ингибировании метаболизма арахидоновой кислоты, медиаторов воспаления, прежде всего лейкотриенов и провоспалительных интерлейкинов, нейтрализации свободных кислородных радикалов и подавлении продукции антител В-лимфоцитами. При тяжелом течении ЯК применяют глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При достижении положительного ответа глюкокортикостероиды постепенно отменяют и больного переводят на препараты 5-АСК с целью индукции и поддержания ремиссии. В случае неэффективности гормональной терапии применяют ГИБП.

В настоящее время перед фармакологическими компаниями правительство РФ поставило задачу создания отечественных современных препаратов, позволяющих решить проблему полного замещения импортных лекарственных средств. В России появился первый отечественный препарат месалазина — Кансалазин.

¹ Контактная информация:
asfold@mail.ru

По своей структуре таблетка Кансалазина представляет собой полимерную матрицу с месалазином, которая обеспечивает длительное непрерывное высвобождение активного вещества на всем протяжении желудочно-кишечного тракта от двенадцатиперстной до прямой кишки независимо от значений pH.

Цель настоящей работы — изучить клиническую эффективность препарата Кансалазин у больных с ЯК легкой и средней степени тяжести в фазе обострения путем открытого проспективного клинического несравнительного исследования.

Задачами исследования являлись: а) определение эффективности Кансалазина в купировании острой фазы воспаления; б) достижение стойкой положительной динамики в течении язвенного колита; в) оценка частоты развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, влияние на кроветворение, гепатотоксичность, аллергические реакции).

Материал и методы исследования

В исследование был включен 31 больной ЯК. Мужчины и женщины встречались с одинаковой частотой. Средний возраст больных составил $39 \pm 7,5$ лет (18–60 лет), Продолжительность заболевания колебалась от 6 мес до 5 лет и в среднем составила $3,4 \pm 1,6$ года.

Критериями включения в исследование служили: больные ЯК легкого и среднетяжелого течения в возрасте 18–60 лет, верифицированный диагноз «язвенный колит, хронически рецидивирующее течение, стадия обострения, легкой или средней степени тяжести, форма: проктосигмоидит, левосторонний язвенный колит» (подтверждены клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями), наличие письменного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст пациента младше 18 и старше 60 лет; диагноз «болезнь Крона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки» в анамнезе, заболевания крови, беременность, лактация, отягощенный аллергоанамнез, лекарственная непереносимость, непереносимость салицилатов, острое инфекционное заболевание, хронические заболевания сердечно-сосудистой, нейроэндокринной систем, почечная, печеночная недостаточность, онкологические заболевания в анамнезе, прием лекар-

Таблица 1

Клиническая характеристика активности ЯК (индекс Мейо)				
Показатель	Клиническая характеристика, баллы			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2 в день больше обычной	На 3–4 в день больше обычной	На 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние СОТК	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое

Таблица 2

Эндоскопическая характеристика активности ЯК по Schroeder (в баллах) [9]	
0	Норма или неактивное заболевание
1 (минимальная)	Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Контактная ранимость отсутствует
2 (умеренная)	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии)
3 (выраженная)	Спонтанная ранимость, изъязвления

Таблица 3

Распределение больных ЯК по протяженности и степени воспаления СОТК			
Степень тяжести, индекс активности по Мейо в баллах	Протяженность ЯК		
	Тотальный (N)	Левосторонний (N)	Проктит (N)
Средней степени тяжести, 7 ± 1	7	15	1
Минимальная активность, 4 ± 1	3	5	—
Всего больных	10	20	1

ственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени, прием иммуносупрессантов в течение 3 месяцев или системных глюкокортикостероидов в течение 1 месяца до включения в исследование, наркомания, алкоголизм, курение более 10 сигарет в день, прием системных антибиотиков для лечения неспецифического язвенного колита в течение 7 дней до исследования, лечение пробиотиками, антидиарейными препаратами в течение 7 дней до исследования.

Протяженность поражения при ЯК оценивали согласно Монреальской классификации. Различали: а) проктит (воспаление ограничено прямой кишкой); б) левосторонний колит — распространение воспаления до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит); в) тотальный и субтотальный ЯК — тотальный ЯК с ретроградным илеитом.

Тяжесть атаки ЯК определяли с помощью индекса Мейо, который включает клинические проявления, эндоскопические изменения СОТК и общее состояние больного (табл. 1).

Значения индекса Мейо трактовались как 0–1 балл — ремиссия ЯК; 2–5 баллов — минимальная активность; 6–9 баллов — умеренная активность; 10–12 баллов — высокая активность.

Эндоскопические изменения, входящие в индекс Мейо, оценивали с помощью шкалы Schroeder (табл. 2).

Дизайн обследования включал проведение клинических анализов с определением С-реактивного белка (СРБ), колоноскопию (КС) с гистологическим исследованием биоптатов СОТК.

Кроме того, в сыворотке крови определяли ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α . В кале исследовали концентрацию кальпротектина. Фекальный кальпротектин (ФКП) продуцируется полиморфноядерными нейтрофилами и может служить маркером воспаления в кишечнике [10]. Для исследования ИЛ и ФКП использовали иммуноферментный анализ.

Среди обследованных больных преобладали пациенты с левосторонним ЯК (20 больных — 64,5%). У 10 больных (32,4%) был тотальный ЯК и у 1 больного (3,2%) — ЯК в форме проктита. В табл. 3 показано распре-

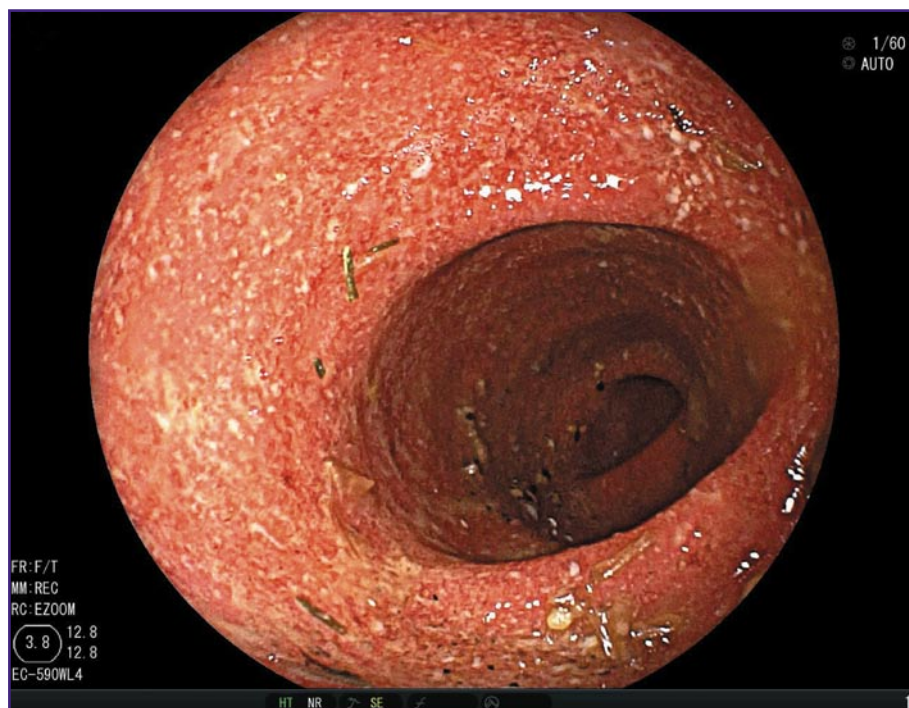


Рис. 1. Колонофиброскопия. Язвенный колит в стадии обострения

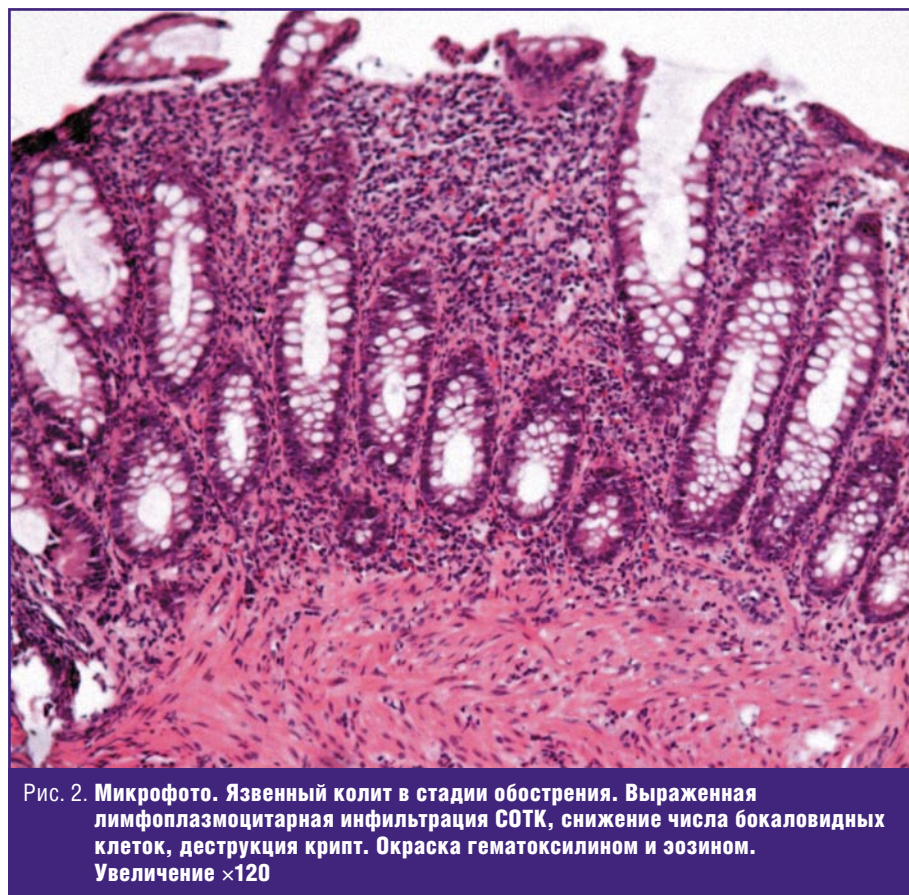


Рис. 2. Микрофото. Язвенный колит в стадии обострения. Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОТК, снижение числа бокаловидных клеток, деструкция крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

ление больных по степени воспаления в зависимости от локализации язвенного колита.

Из табл. 3 видно, что в обследуемой группе преобладал ЯК средней степени тяжести — 23 больных (73,4%)

и лишь у 8 (26,6%) наблюдалась минимальная активность аутоиммунного воспаления.

Больные с левосторонним или тотальным ЯК средней степени тяжести предъявляли жалобы на диарею

до 5–6 раз в сутки, в дневное и ночное время, с примесью алой крови, императивные позывы, тенезмы, субфебрильную лихорадку по вечерам, слабость, снижение трудоспособности, снижение массы тела на 2–3 кг. У половины больных отмечались системные внекишечные проявления: периферическая артропатия, у одной — афтозный стоматит. При проведении колонофиброскопии выявлен язвенный колит умеренной активности (слизистая гиперемирована, зернистая, отечная, с множественными поверхностными эрозиями, микроабсцессами, единичными язвами, покрытыми фибрином. Контактная кровоточивость незначительная. Складчатость умеренно сглажена. Сосудистый рисунок отсутствует, что соответствовало 2 баллам по шкале Schroeder (рис. 1).

При гистологическом исследовании биоптатов СОТК наблюдалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки, деформация крипт, снижение количества бокаловидных клеток (рис. 2).

В клинических анализах крови подтвердились железодефицитная анемия (Hb 95 ± 5 г/л, сывороточное железо $7,1 \pm 3,2$ мкмоль/л), умеренный лейкоцитоз до $12 \pm 1,6$ тыс. с палочкоядерным сдвигом до $13 \pm 2\%$, СОЭ 27 ± 6 мм/час; повышение СРБ до 9 ± 2 мг/л. Также отмечалась умеренная гипопротейнемия (общий белок 63 ± 2 г/л при норме свыше 67 г/л) с уровнем альбумина 33 ± 1 г/л. У всех больных отмечалось повышение ФНО- α ($98,4 \pm 13,6$ пг/мл), ИЛ-1 β ($81,9 \pm 7,5$ пг/мл при норме до 50 пг/мл) и снижение ИЛ-4 до $36,7 \pm 2,2$ пг/мл (норма 50 пг/мл). В анализах кала наблюдалась положительная реакция на скрытую кровь, а ФКП в среднем достигал 540 ± 150 мкг/г (норма до 50 мкг/г). В результате индекс активности ЯК по шкале Мейо составил 7 ± 1 балл.

В обследуемую группу также был включен больной ЯК в форме катарально-геморрагического проктита средней степени тяжести, у которого отсутствовал эффект от лечения ректальными микроклизмами месалазина.

У 26,4% больных ЯК с тотальным или левосторонним поражением минимальной активности частота жидкого стула не превышала 3–4 раз в сутки, но с прожилками крови, императивными позывами. Температура тела оставалась в пределах нормы, потери веса не отмечалось, либо она не превышала 1 кг. В клинических анализах крови отсутствовали воспалительные

изменения (СРБ ≤ 5 мг/л), железодефицитная анемия ограничивалась легкой степенью тяжести (Нв 110 ± 8 г/л, сывороточное железо 9 ± 1 мкмоль/л). В анализе кала отмечалась положительная реакция на скрытую кровь, ФКП повышался в среднем до 360 ± 50 мкг/г. Уровни ФНО- α и ИЛ-1 β были повышены у всех больных и составляли в среднем $87,3 \pm 11,4$ пг/мл и $78,9 \pm 13,5$ пг/мл соответственно. Уровень ИЛ-4 снижался в среднем до $35,7 \pm 1,4$ пг/мл.

У 1/3 больных этой группы отмечалась периферическая артропатия в виде летучих болей в крупных суставах. При проведении колонофиброскопии наблюдались признаки катарально-геморрагического колита с незначительной контактной ранимостью СОТК и отсутствием сосудистого рисунка, что соответствовало 2 баллам по шкале Schroeder. При гистологическом исследовании можно было видеть незначительную лимфоплазмациитарную инфильтрацию и снижение количества бокаловидных клеток. Индекс активности ЯК у больных этой группы составил 4 ± 1 балла по Мейо.

Всем больным, включенным в исследование, назначали препарат Кансалазин внутрь в таблетках, в дозе 3 г/сутки (2 таблетки $\times$ 3 раза в день), а также ректально — в микроклизмах в виде суспензии, 2 г, на ночь. Также все больные получали антибактериальную терапию в виде инфузий метронидазола 1500 мг/сут.

Безопасность и переносимость Кансалазина оценивали путем динамического наблюдения за клиническими симптомами ЯК и возможным развитием нежелательных явлений (тошнота, головная боль и др.); с помощью лабораторных показателей, включающих исследование аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз и др. печеночных проб.

Все исследования выполнялись до назначения лечения, контрольные клинические анализы проводили на 15-й и 30-й дни терапии. Повторную колонофиброскопию выполняли через месяц от начала лечения.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statisticav. 6,0; Primerof Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента.

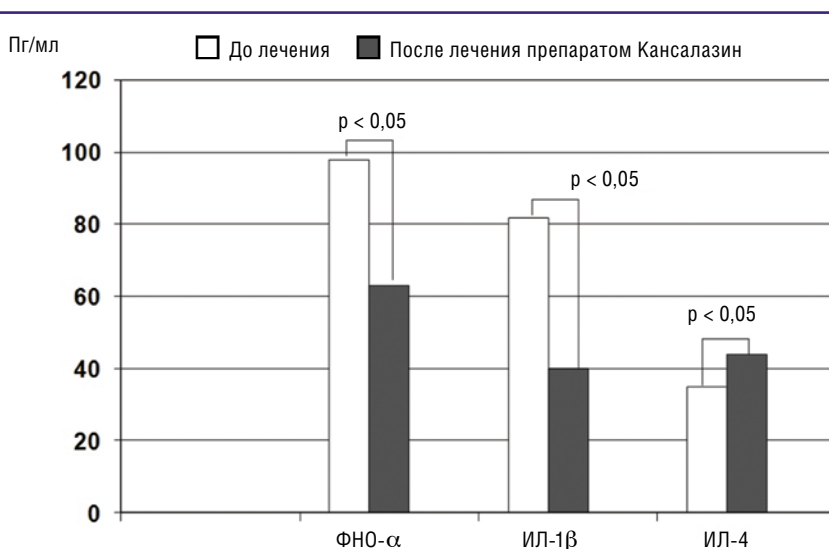


Рис. 3. Изменения профиля цитокинов в сыворотке крови у больных язвенным колитом средней степени тяжести под влиянием терапии Кансалазином

Результаты исследования

Положительная динамика наблюдалась к концу 2-й недели приема препарата Кансалазин. У всех пациентов снизилась частота стула, исчезла примесь крови в кале, прекратились тенезмы. В анализах крови отмечалось снижение уровня лейкоцитов и палочкоядерного сдвига, СОЭ, уровня СРБ. Через 30 дней от начала терапии у всех больных ЯК независимо от степени выраженности воспаления и локализации процесса частота стула сократилась до 1–2 раз в сутки, исчез-

ла примесь крови в стуле, тенезмы и императивные позывы. В клинических анализах крови все показатели нормализовались. Значения ФКП снизились до 260 ± 38 мкг/г. При средней степени активности ЯК улучшился профиль цитокинов: показатель ФНО- α понизился с $98,4 \pm 13,6$ пг/мл до $63,4 \pm 10,5$ пг/мл ($p < 0,05$); ИЛ-1 β снизился с $81,9 \pm 7,5$ пг/мл до $40,1 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,05$); значения ИЛ-4 повысились с $36,7 \pm 2,2$ пг/мл до $43,8 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 3). У больных со средней степенью активности ЯК эндоско-

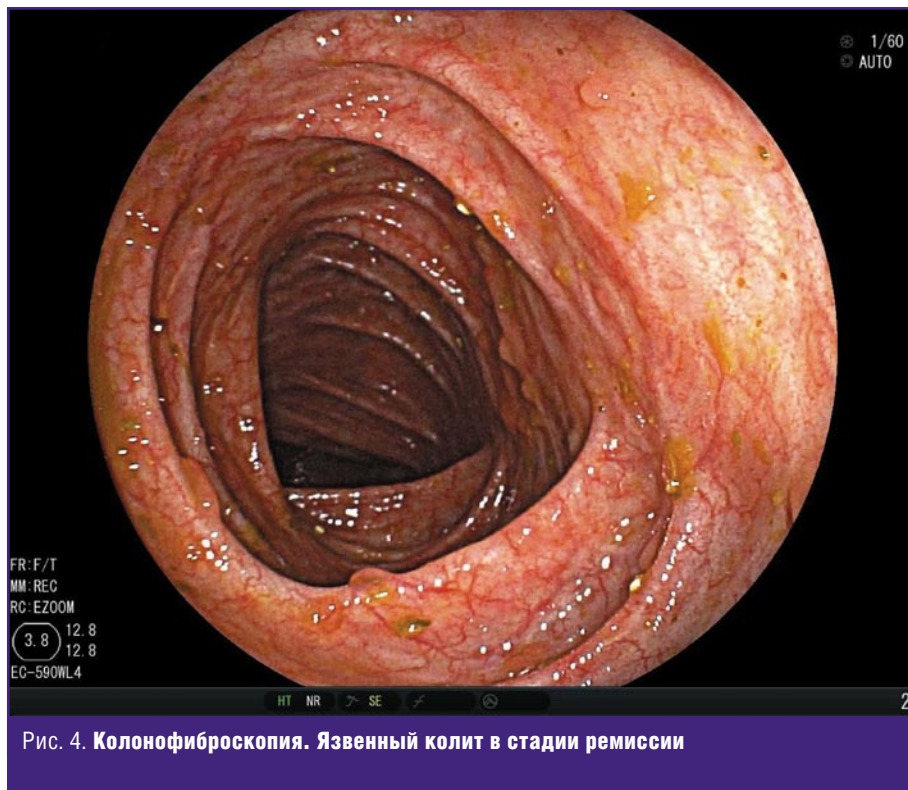


Рис. 4. Колонофиброскопия. Язвенный колит в стадии ремиссии



Рис. 5. Микрофото. Язвенный колит в стадии развивающейся ремиссии. Снижение интенсивности воспалительной инфильтрации СОТК. Восстановление архитектуры крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

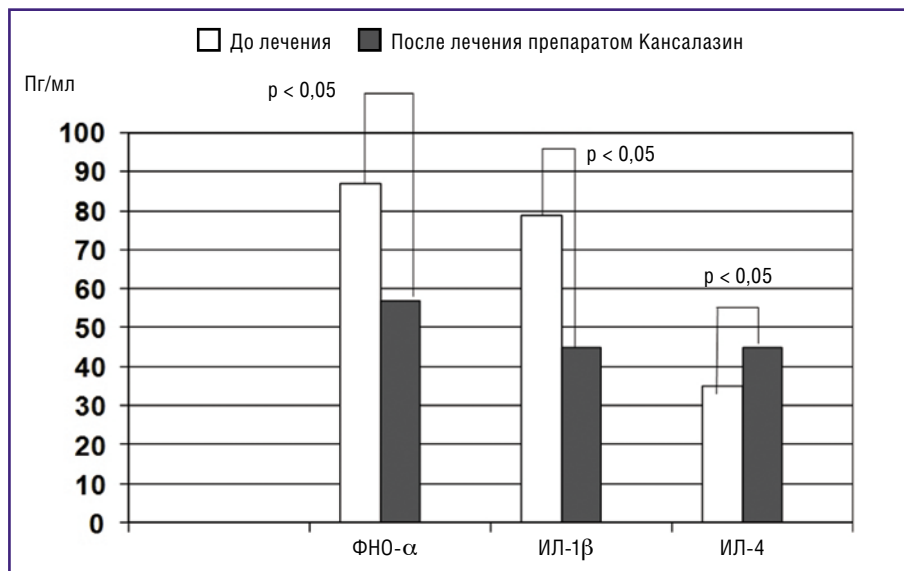


Рис. 6. Изменения профиля цитокинов в сыворотке крови у больных язвенным колитом легкой степени активности под влиянием терапии Кансалазином

пический индекс по Schroeder снизился до 1 балла (слизистая бледно-розовая, гладкая, блестящая, с единичными мелкими псевдополипами; контактная кровоточивость отсутствует; складчатость выражена; сосудистый рисунок сохранен, перестроен) — неполная ремиссия язвенного колита (рис. 4).

При гистологическом исследовании отмечалась незначительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, количество бокаловидных клеток оставалось сниженным, улучшилась форма крипт (рис. 5). Индекс клинической активности по шкале Мейо в среднем составил 3 ± 1 балл.

У больных с легким течением ЯК при проведении колонофиброскопии признаки воспаления СОТК отсутствовали, но оставались участки смазанного сосудистого рисунка. При гистологическом исследовании наблюдались признаки минимального колита, в виде умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрации СОТК, снижение числа бокаловидных клеток. Индекс клинической активности по шкале Мейо не превышал 1 балл. ФКП оставался повышенным и в среднем составил 240 ± 24 мкг/г. Уменьшились показатели провоспалительных цитокинов (уровень ФНО-α снизился с $87,3 \pm$

$11,4$ пг/мл до $57,3 \pm 9,5$ пг/мл ($p < 0,05$); уровень ИЛ-1β снизился с $78,9 \pm 13,5$ пг/мл до $45,3 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$)) и вырос уровень противовоспалительного цитокина — ИЛ-4 повысился с $35,7 \pm 1,4$ пг/мл до $45,8 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 6). По мере стихания воспаления слизистой оболочки толстой кишки у пациентов исчезли внекишечные проявления ЯК: периферическая артропатия и афтозный стоматит.

Таким образом, у всех больных достигнут достоверный положительный эффект от Кансалазина в купировании острой фазы ЯК.

Побочные явления: у одного больного ЯК с левосторонним поражением, умеренной степени активности на 3-й день лечения Кансалазином появилась тошнота и рвота. Препарат был отменен, и больной исключен из исследования. Тошнота и рвота прекратились в течение суток без назначения дополнительной лекарственной терапии. Согласно классификации степень выраженности описанных побочных действий расценена как умеренная, т. е. осложнения повлияли на повседневную активность, но не привели к стойкой потере трудовой активности и купировались самостоятельно без дополнительной терапии.

Обсуждение

Согласно полученным данным препарат Кансалазин (активное вещество — месалазин) при назначении больным ЯК в дозе 3 г в сутки в течение 1 мес доказал свою эффективность: у 96,7% больных наступила клиническая и эндоскопическая ремиссия с восстановлением до нормы лабораторных показателей, свойственных воспалению. У всех больных при повторных гистологических исследованиях биоптатов СОТК сохранялась лимфоплазмоцитарная инфильтрация, но в меньшей степени выраженности. Сохранение аутоиммунного воспаления СОТК подтверждалось умеренным повышением концентрации ФКП и измененным профилем прежде всего ФНО-α и ИЛ-4.

Все больные хорошо переносили терапию Кансалазином, аллергических реакций не отмечено. Побочные действия препарата зарегистрированы у 1 больного в виде тошноты и рвоты, которые полностью купировались после отмены препарата.

При анализе лабораторных показателей крови на протяжении всего курса лечения ни в одном случае не зарегистрированы изменения печеночных проб, что свидетельствует об отсут-

ствии гепатотоксичности Кансалазина. После завершения клинического исследования всем больным для поддержания ремиссии ЯК рекомендована поддерживающая терапия Кансалазином в дозе 3 г в сутки в сочетании с местной терапией под контролем гастроэнтеролога.

Следовательно, отечественный препарат Кансалазин обладает выраженным противовоспалительным эффектом у больных ЯК легкого и среднетяжелого течения, не уступая по эффективности зарубежным аналогам.

Заключение

У 96,7% больных ЯК легкого и среднетяжелого течения достигнута отчетливая положительная динамика в результате приема Кансалазина в течение 1 месяца в дозе 3 г/сут.

Кансалазин обладает выраженным противовоспалительным действием у больных ЯК, купирует острую атаку заболевания и способствует развитию ремиссии заболевания.

Побочные эффекты в виде тошноты и рвоты зарегистрированы у 1 больного ЯК с левосторонним поражением умеренной активности, в связи с чем

больной переведен на другую форму месалазина.

Таким образом, отечественный препарат Кансалазин может быть рекомендован для лечения ЯК легкого и среднего течения как в период обострения, так и для поддержания ремиссии. ■

Литература

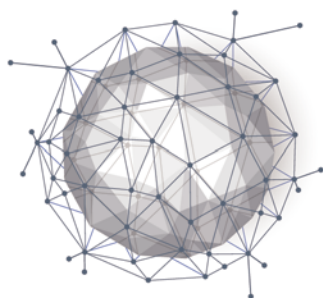
1. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2012; 491: 119–124.
2. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., Ghali W. A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. 2012; 142: 46–54.
3. Шелыгин Ю. А., Благодарный Л. А. Справочник по колопроктологии. М.: Изд-во «Литтерра», 2014. С. 460–522.
4. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years // *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107. P. 3–11.
5. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., de Acosta M. B., Burisch J., Geese K. B., Hart A. L., Hindryckx P., Langner C., Limdi J. K., Pellino G., Zagyrowicz E., Raine T., Harbord M., Rieder F. For the European Crohn's and Colitis Organisation // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
6. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов в России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология*. 2017, № 1 (59).
7. Хатков И. Е., Парфенов А. И., Князев О. В., Михайлянц Г. С., Атрошенко А. О., Ручкина И. Н. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: ВИТА Пресс, 2017. С. 12–50.
8. Li W., Zhang Z. M., Jiang X. L. Once daily vs multiple daily mesalazine therapy for mild to moderate ulcerative colitis: a meta-analysis // *Colorectal Dis*. 2016, Jul; 18 (7): O214–223. DOI: 10.1111/codi.13393.
9. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study // *N. Engl. J. Med*. 1987; 317: 1625–1629.
10. Moein S., Qujeq D., Tabari M. V., Kashifard M., Hajiantilaki K. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in assessing the severity of inflammatory bowel disease: From laboratory to clinic // *Caspian J Intern Med*. 2017; 8 (3): 178–182. DOI: 10.22088/cjim.8.3.178.

КАНСАЛАЗИН®

МЕСАЛАЗИН

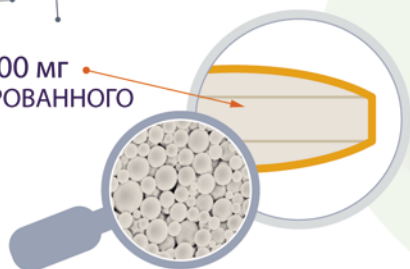
ДАЕТ НАДЕЖДУ
НА ДОСТИЖЕНИЕ
РЕМИССИИ ПРИ ВЗК

МАТРИЧНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:



- ДЛИТЕЛЬНОЕ НЕПРЕРЫВНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ ОТ ДПК ДО ПРЯМОЙ КИШКИ¹
- НЕЗАВИСИМО ОТ ЗНАЧЕНИЙ pH¹
- ХОРОШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

ТАБЛЕТКА 500 мг
ПРОЛОНГИРОВАННОГО
ДЕЙСТВИЯ



Рег. уд.: ЛСР-006281/09

Реклама. Информация для медицинских специалистов

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кансалазин®

Возможности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне беременности

О. В. Гаус¹, кандидат медицинских наук

В. А. Ахмедов, доктор медицинских наук, профессор

Т. С. Жаброва

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Количество исследований, связанных с изучением безопасности биологической терапии у пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника во время беременности, растет, но вопрос по-прежнему остается открытым в связи с этической сложностью их проведения. В статье систематизированы имеющиеся современные данные о возможности применения биологических препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника у беременных, проведена оценка степени риска их потенциального влияния на плод.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, беременность, биологическая терапия.

Abstract. Number of studies related to safety of biological therapy in women patients with intestinal inflammatory diseases during pregnancy is increasing, but the issue is still unsolved due to ethical difficulty of their conducting. The paper systematizes available modern data on possibility of biological drug application in inflammatory intestinal diseases in the pregnant, the level of risk of their potential effect on the fetus was assessed.

Keywords: intestinal inflammatory diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, biological therapy.

Актуальность проблемы эффективного и безопасного медикаментозного лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), не оставляет сомнений. Особую категорию больных составляют беременные, поскольку пик заболеваемости ВЗК отмечается между 20 и 30 годами жизни и приходится на период деторождения [1]. По данным Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), фертильность, то есть способность зачать ребенка, у женщин с ВЗК такая же, как и у здоровых женщин, за исключением пациенток с выраженной активностью воспалительного процесса, непрерывно рецидивирующим течением заболевания, перенесших хирургическую резекцию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА) [2]. Однако в литературе имеются достаточно разнородные данные о частоте бесплодия у женщин с ВЗК — от 5–14%, что соответствует частоте бесплодия

в общей популяции, до 32–42% [1, 3]. Кроме того, интерпретация результатов исследований фертильности при ВЗК осложняется тем обстоятельством, когда больные осознанно решают не планировать беременность, и именно эта «добровольная бездетность» затрудняет анализ данных [4].

Главный вопрос, который беспокоит женщин с ВЗК, планирующих беременность, — будут ли лекарственные средства, которые они принимают, оказывать неблагоприятное воздействие на плод [4–6]. Недостаточная информированность пациенток может привести, с одной стороны, к несоблюдению режима дозирования или полному прекращению приема лекарственных препаратов, с другой стороны — к принятию решения о прерывании беременности в случае ее возникновения [1, 4, 6–8]. В связи с этим врач должен иметь четкое представление о медикаментозных средствах для лечения ВЗК, об их преимуществах и существующих возможных рисках как для матери, так и для плода. Тактика ведения беременной с ВЗК выбирается индивидуально в каждом конкретном случае.

Главная цель медикаментозной терапии ВЗК — достижение и поддер-

жание ремиссии, не только клинико-лабораторной, но и морфологической (эндоскопической и гистологической) [4, 9–13]. Установлено, что прекращение лечения ВЗК и развитие на этом фоне обострения представляют больший вред для плода, чем продолжение терапии любыми препаратами [14, 15].

Прогресс в изучении молекулярных механизмов воспаления при ВЗК способствовал значительному прорыву в области консервативного лечения БК и ЯК — появлению биологической терапии [15, 16]. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР), биологические агенты используются только при среднетяжелом и тяжелом течении БК и ЯК, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными препаратами [17]. Биологические препараты позволяют быстро достичь стойкой клинико-лабораторной, морфологической ремиссии ВЗК, в том числе и во время беременности [18–24].

В этой обзорной статье будут проанализированы имеющиеся данные о преимуществах и недостатках биологической

¹ Контактная информация:
v_akhmedov@mail.ru

терапии в лечении ВЗК во время беременности (табл.).

В лечении ВЗК используются биологические препараты, ингибирующие ключевую молекулу воспаления — антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и блокирующие экспрессию так называемых «молекул адгезии» — антиинтегрины (натализумаб, ведолизумаб) [1, 3, 11, 13].

По данным регистра PIANO, применение биологических препаратов вплоть до третьего триместра беременности у пациенток с ВЗК не повышало риска аномалий плода, спонтанных аборт, задержки внутриутробного развития или дефицита массы тела при рождении [21]. Известно, что молекулы большинства препаратов данной группы слишком большие, чтобы проникнуть через плаценту, тем не менее, плацента способна активно накапливать и переносить существенное количество всех биологических препаратов (за исключением цертолизумаба пэггол) в кровотоки плода в третьем триместре беременности [22, 25].

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие из человеческого и мышинового компонентов, адалимумаб и голимумаб — полностью гуманизированные человеческие антитела [4, 11]. Антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) связывают и нейтрализуют данный провоспалительный цитокин, фиксируют комплемент и индуцируют апоптоз Т-клеток, а также тормозят миграцию лейкоцитов [16]. Эти препараты не проникают через плацентарный барьер в первый триместр беременности, но обнаруживаются в организме плода во втором и третьем триместре, а также в крови новорожденного в течение 6 месяцев после рождения [4, 11]. Поэтому эти препараты, как правило, не рекомендуют принимать после 30-й недели беременности, если достигнута ремиссия, чтобы избежать неонатальной иммуносупрессии [1]. Если ремиссия не достигнута, препараты можно принимать и в третий триместр, но только если угроза для жизни матери превышает все имеющиеся риски для плода [26]. Частота развития неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольный аборт, преждевременные роды, врожденные аномалии и задержка внутриутробного развития плода) у пациенток с ВЗК, получавших инфликсимаб, аналогична таковой у беременных женщин с ВЗК, не получающих терапию препаратами анти-ФНО-альфа [27].

Возможность применения биологических препаратов у беременных с ВЗК		
Препарат	Категория FDA*	Рекомендации по применению во время беременности
Антитела к фактору некроза опухоли альфа		
Инфликсимаб	B	Низкий риск, продолжить терапию. Рассмотреть возможность прерывания терапии приблизительно на 30-й неделе развития и возобновить сразу после родов, если риск обострения не высок; сопоставить с риском инфекций у новорожденного при проведении терапии во время беременности. Живые вакцины (например, БЦЖ) не рекомендуется вводить в первые 6 месяцев жизни новорожденным, матери которых получали инфликсимаб во время беременности
Адалимумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба
Голимумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба
Цертолизумаба пэггол	B	Низкий риск, продолжить терапию. По-видимому, можно продолжить все время беременности. Не требуется изменять схему вакцинации новорожденного, хотя данные ограничены
Антиинтегрины		
Натализумаб	C	По-видимому, низкий риск. Живые вакцины не рекомендуется вводить в первые 6 месяцев жизни новорожденным, матери которых получали натализумаб во время беременности
Ведолизумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба
<i>Примечание. * FDA (U. S. Food and Drug Administration) — Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США. Категория B — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было. Категория C — исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск.</i>		

В регистре PIANO отсутствуют указания на повышение риска развития инфекции у новорожденных, матери которых лечились инфликсимабом, кроме тех случаев, когда инфликсимаб применялся в комбинации с азатиоприном [21]. Однако в литературе имеется описание случая смертельной инфекции после введения вакцины БЦЖ ребенку, подвергшемуся внутриутробному воздействию инфликсимаба [28]. Учитывая этот факт, не рекомендуется вводить живые аттенуированные вакцины новорожденным в течение 6 месяцев после рождения, пока биологический препарат еще может циркулировать в организме [1].

Исследования адалимумаба, проведенные на животных моделях, не указывают на повышенный акушерский риск или тератогенный эффект [19]. Препарат активно переносится через плаценту, тем не менее, нет сведений о врожденных аномалиях плода у беременных женщин, получавших адалимумаб [21].

Информации о безопасности применения голимумаба во время беременности недостаточно, данных о его применении у обозначенной категории женщин в настоящее время нет. В экспериментальных исследованиях репродуктивной функции животных на фоне применения голимумаба нежелательные явления отмечены не были [20].

Цертолизумаба пэггол (ЦЗП) является пегилированным Fab-фрагментом гуманизированного анти-ФНО-альфа моноклонального антитела. Этот Fab-фрагмент проникает через плаценту путем пассивной диффузии, поэтому концентрация препарата в пуповинной крови плода гораздо ниже, в отличие от инфликсимаба, адалимумаба или голимумаба, и не обнаруживается в плазме крови новорожденного [22, 25]. Анализ течения 47 беременностей на фоне терапии ЦЗП, по регистру PIANO, показал отсутствие нежелательных последствий для плода [21]. Однако необходимы дополнительные данные, чтобы полностью оценить безопасность и переносимость препарата [20]. Тем не менее, в настоящее время ЦЗП рассматривается как наиболее оптимальный биологический препарат для беременной с ВЗК, особенно в третьем триместре [22].

Натализумаб представляет собой гуманизированные IgG4 антитела против молекулы адгезии — $\alpha 4$ -интегрин [1]. В отношении применения натализумаба у беременных сведений не достаточно. Ранее сообщалось, что у обезьян при введении дозы, в 2,3 раза больше рекомендуемой для человека, вызывает анемию, тромбоцитопению, атрофию печени, селезенки и тимуса [29]. В проспективном наблюдении за течением

13 беременностей у женщин с рассеянным склерозом, получавших натализумаб в третьем триместре, были выявлены легкие и среднетяжелые гематологические нарушения у 10 из 13 детей [18]. В инструкции к препарату указано, что натализумаб следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Однако следует отметить, что пока на территории Российской Федерации препарат имеет только одно показание для применения — рассеянный склероз.

Ведолизумаб — препарат нового поколения, в 2014 г. одобрен для лечения ВЗК в США и странах Евросоюза, в 2016 г. — в России [30, 31]. Представляет собой рекомбинантные антитела IgG1, которые связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и блокируют миграцию лейкоцитов селективно в стенке кишечника, чем препятствуют развитию воспалительного процесса [31]. Этот препарат аналогично анти-ФНО проникает через плаценту, концентрация линейно нарастает с течением беременности, достигая максимума в третьем триместре [4]. Нет тератогенного действия у животных, подвергавшихся воздействию высоких доз ведолизумаба, в 20 раз превышающих рекомендуемые дозы у человека [4]. На сегодняшний день данные о безопасности применения ведолизумаба у беременных женщин отсутствуют, однако создан регистр исходов беременности [32].

Заключение

Резюмируя вышесказанное, следует сделать вывод о том, что биологическая терапия может использоваться во время беременности, учитывая ее высокую эффективность и относительную безопасность. Следует помнить, что выбор оптимального препарата для биологической терапии и сроков проведения самой терапии должны рассматриваться в отношении каждого конкретного пациента с учетом всех возможных рисков как со стороны матери, так и со стороны плода. ■

Литература

1. Gaidos J. K. J., Kane S. V. Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. Vol. 46 (3). P. 531–546.
2. Van der Woude C. J. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. Vol. 9 (2). P. 107–124.
3. Hosseini-Carroll P., Mutyalu M., Seth A. et al. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and patient management // *World Journal Gastrointestinal Pharmacology and*

- Therapeutics*. 2015. Vol. 6 (4). P. 156–171.
4. Gaidos J. K. J., Kane S. V. Managing IBD Therapies in Pregnancy // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2017. Vol. 15 (1). P. 71–83.
5. Парфенов А. И. Воспалительные заболевания кишечника и беременность // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 3. С. 80–86.
6. Ellul P., Zammit S. C., Katsanos K. H. et al. Perception of Reproductive Health in Women with Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016. Vol. 10 (8). P. 886–891.
7. Gallinger Z. R. et al. Perceptions and Attitudes Towards Medication Adherence during Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016. Vol. 10 (8). P. 892–897.
8. Maliszewska A. M. et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy // *Ginecologia Polska*. 2017. Vol. 88 (7). P. 398–403.
9. Ахмедов В. А., Ливзан М. А. Заболевания желудочно-кишечного тракта у беременных [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности // *Клиническая медицина*. 2015. № 8. С. 8–18.
11. Kanis S. L., van der Woude C. J. Proper Use of Inflammatory Bowel Disease Drugs during Pregnancy // *Digestive Diseases*. 2016. Vol. 34 (1). P. 61–66.
12. Nielsen O. H., Maxwell C., Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 11 (2). P. 116–127.
13. Poturoglu S., Ormeci A. C., Duman A. E. Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease // *World Journal Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016. Vol. 7 (4). P. 490–502.
14. Еремина Е. Ю., Пунгина М. Ю. Воспалительные заболевания кишечника и беременность // *Проблемы женского здоровья*. 2013. Т. 8 (3). С. 77–86.
15. Лазебник Л. Б. и др. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 2. С. 7–14.
16. Фиочки К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // *Колопроктология*. 2015. № 1 (51). С. 5–20.
17. Халиф И. Л. Изменения в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных ВЗК // *Гастроэнтерология*. 2017. № 4. С. 20–26.
18. Friend S., Richman S., Bloomgren G. et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study // *BMC Neurology*. 2016. Vol. 16 (1). P. 150.
19. Khan N., Asim H., Lichtenstein G. R. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy // *Expert opinion on Drug Safety*. 2014. Vol. 13 (12). P. 1699–1708.
20. Komoto S., Motoya S., Nishiwaki Y. et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan // *Intestinal Reserch*. 2016. Vol. 14 (2). P. 139–145.
21. Mahadevan U., Martin C. F., Sandler R. S. et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142 (5). Suppl. 1. P. S-149.
22. Mariette X. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study // *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol. 10. P. 1–6.
23. Paramichael K., Mantzaris G. J., Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease // *Expert opinion on Drug Safety*. 2014. Vol. 15 (4). P. 493–501.
24. Weber-Schoendorfer C. et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. Vol. 80 (4). P. 727–739.
25. Mahadevan U., Wolf D. C., Dubinsky M. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 11 (3). P. 286–292.
26. De Lima A. et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety // *Gut*. 2016. Vol. 65 (8). P. 1261–1268.
27. Gisbert J. P., Chaparro M. Review Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease // *The American Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 108 (9). P. 1426–1438.
28. Heller M. M., Wu J. J., Murase J. E. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011. Vol. 65 (4). P. 870.
29. Haqshik A., Langer-Gould A., Rellensmann G. et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy // *JAMA Neurol*. 2014. Vol. 71 (7). P. 891–895.
30. Серник В. Г. Анализ регистрации лекарственных средств в России // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2016. № 3–4. С. 10–19.
31. Халиф И. Л., Шапина М. В. Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26, № 6. С. 92–100.
32. Mahadevan U., Vermeire S., Lasch K. et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017. Vol. 45 (7). P. 941–950.

Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Резюме. Рассмотрена проблема лактазной недостаточности у детей, подходы к коррекции первичной и вторичной лактазной недостаточности. Даются рекомендации по питанию детей грудного возраста с учетом особенностей вскармливания, а также детей старше 1 года и взрослых.

Ключевые слова: дети, лактоза, лактаза, лактазная недостаточность, низколактозная диета.

Abstract. The problem of lactase insufficiency correction in children was considered, as well as approaches to primary and secondary lactase insufficiency. The guidelines on nutrition for infants, considering the characteristics of feeding were given, as well as for children over one year old and adults.

Keywords: children, lactose, lactase, lactase insufficiency, low-lactose diet.

Проблема лактазной недостаточности (ЛН) и непереносимости лактозы (как клинического проявления ЛН) стара как мир в самом прямом смысле этого выражения. Непереносимость лактозы была впервые описана Гиппократом, примерно 400 лет до н.э., однако понимание механизмов ее развития пришло лишь в середине XX века [1]. ЛН связана со снижением активности фермента лактазы щеточной каймы энтероцитов тонкой кишки, расщепляющего молочный сахар лактозу. Традиционно ЛН подразделяют на врожденную, проявляющуюся с рождения и обусловленную мутацией в гене *LCT* на 21-й хромосоме, первичную (ЛН взрослого типа), связанную с генетически детерминированным снижением активности лактазы после прекращения молочного вскармливания, вторичную, связанную с повреждением энтероцитов при заболеваниях кишечника, и транзиторную ЛН недоношенных и незрелых к моменту рождения детей. Наибольшее зна-

чение, безусловно, имеет непереносимость лактозы у детей первых месяцев жизни, для которых женское молоко или молочные смеси являются единственными возможными продуктами питания. В то же время самым распространенным и в наибольшей степени привлекающим к себе внимание вариантом является ЛН первичная.

Человечество на протяжении тысячелетий употребляет в пищу молоко и молочные продукты, что привело к формированию мощной индустрии молочного производства. В мире продукция коровьего молока преобладает над продукцией молока других жвачных животных, составляя примерно 85%, на втором месте — молоко буйволицы — около 11%, а козье и овечье молоко составляют 2,4% и 1,4% соответственно. Доля производства коровьего молока меньше в южных регионах, по сравнению с северными, и 80% мировой продукции козьего молока производится в тропической полосе. При этом в последние годы производство коровьего молока в развитых странах снижается, но повышается в странах развивающихся. Особенно обращает на себя внимание большой вклад в производство коровьего молока

Индии, страной, в которой значительная часть населения имеет ЛН взрослого типа (табл. 1) [2, 3, 5].

Важность потребления молока в первую очередь определяется тем, что молоко является важным и доступным источником кальция. Из приведенной ниже диаграммы видно, что большая часть потребляемого кальция имеет животное происхождение. При этом в странах с низким потреблением молока отмечается и низкое потребление кальция. В связи с этим коррекция ЛН является необходимым фактором обеспечения здоровья, а при исключении молока и молочных продуктов из питания ребенка и взрослого необходимо компенсировать возникающий при этом дефицит кальция. Лицам, ограничивающим по тем или иным причинам употребление молока и молочных продуктов, следует компенсировать возникающий дефицит кальция из других источников, причем решить эту проблему без назначения препаратов вряд ли возможно (рис.) [5].

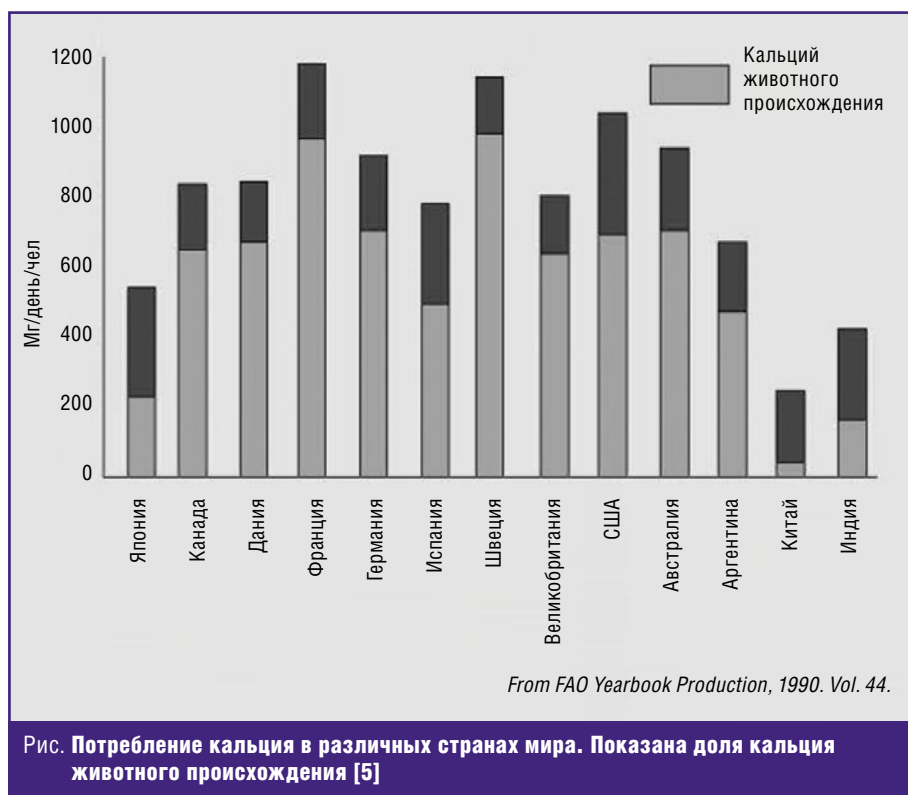
Интересны также данные о возможном превентивном эффекте молочных продуктов в отношении ряда онкологических заболеваний, в частности

Контактная информация:
belmersv@mail.ru

Таблица 1

Объемы производства различных видов молока в мире [2]

Виды	Овечье		Козье		Коровье		Верблюжье		Буйволицы		Молоко, всего	
Страны	Объем, тыс. т	Доля, %	Объем, тыс. т	Доля, %	Объем, тыс. т	Доля, %	Объем, тыс. т	Доля, %	Объем, тыс. т	Доля, %	Объем, тыс. т	Доля, %
Развитые	327	0,9	2516	0,8	320886	98,1	0	0,0	228	0,1	327000	100
Развивающиеся	309	1,8	10623	3,4	221174	71,6	1292	0,4	69983	22,6	309000	100
Весь мир	8641	1,4	13144	2,1	542069	85,4	1292	0,2	70211	11,1	635000	100



рака толстой кишки, молочной железы, желудка, а также в отношении воспалительных заболеваний кишечника, ожирения и сахарного диабета 2-го типа, однако эта тема требует дальнейшего углубленного изучения [6].

Непереносимость лактозы, снижение активности лактазы после прекращения молочного вскармливания являются нормальным состоянием для всех млекопитающих, и только некоторые представители *Homo sapiens* сохранили эту способность на протяжении последующей жизни.

Впервые человек стал использовать в своей хозяйственной деятельности жвачных животных в Месопотамии между 11-м и 9-м тысячелетиями до н.э. Это были коровы (*Bos primigenius taurus*), козы (*Capra aegagrus hircus*) и овцы (*Ovis orientalis aries*). В то же время буйволы (*Bubalus bubalis*) стали домашними животными в Индии и Китае 5000–7000 лет до н.э., а яки (*Bos grunniens*) — в Тибете примерно 4500 лет до н.э. Домашние жвачные животные уже в те годы использовались не только как источник мяса, но также молока и шерсти. Археологические исследования обнаружили желудки этих животных, в которых хранили молоко, перерабатываемое в них в сыр под воздействием остаточного количества ренина, желудочного фермента. Сыр получали из молока по крайней мере 6500 лет до н.э. Шумерские клинописные источники

периода Третьей династии Ура (примерно 2000 лет до н.э.) указывают на употребление сыра, в тот же период сыр производили в Египте и на Крите. В Древнем Риме сыр был обыденным продуктом питания [7, 9]. Изначально в геном человека (как и всех млекопитающих) было заложено снижение активности лактазы после завершения периода грудного вскармливания. Генетические исследования показали, что мутации, ассоциированные с переносимостью лактозы, появились примерно 10000 лет до н.э., параллельно с одомашниванием жвачных животных [11]. Так называемая «культурно-историческая гипотеза» предполагает, что сохраняющаяся высокая активность лактазы у жителей Северной Европы сформировалась в результате процесса отбора, позволяющего популяции полагаться на молоко млекопитающих в качестве важного компонента рациона, особенно в неурожайные годы. Противоположная по своему характеру гипотеза определяет обратные причинно-следственные взаимоотношения, предполагая, что широкое употребление молока привело к закреплению переносимости лактозы в популяции, однако данная гипотеза по данным археологических исследований представляется менее вероятной [12–15].

Помимо источника энергии и воды, употребление молока давало человеку эффективный источник кальция, обеспе-

чивая более высокую костную плотность и профилактику рахита [17]. В большей степени это было актуально для северных регионов (в частности, Северной Европы) в условиях низкой инсоляции и более высокой потребности в кальции при дефиците витамина D. Соответственно, и более высокая частота переносимости лактозы наблюдается в северных регионах Европы, а непереносимости — в южных [5, 17, 19, 20]. Интересно, что переносимость лактозы ассоциируется с устойчивостью к малярии, феноменом, изученным в первую очередь на примере народности Фулани (Африка), однако механизмы этой взаимосвязи остаются неустановленными [21].

Ген *LCT*, кодирующий лактазу и определяющий расщепление и, следовательно, переносимость лактозы, имеет длину в 49,3 kb, расположен на длинном плече (q) хромосомы 2 в позиции 21 и содержит 17 экзонов (NCBI Reference Sequence NG_008104.1) [23]. Для первичной ЛН описан генетический полиморфизм, затрагивающий репликативный фактор MCM6, один из высококонсервативных белков группы MCM, необходимых для инициации репликации в эукариотических клетках (в первую очередь полиморфизм LCT-13910C.T в интроне 13 и LCT-22018G.A в интроне 9 гена *MCM6*) [25–27]. Генотипы LCT-13910CT и LCT-13910TT ассоциированы с переносимостью лактозы и, присутствуя в одной аллели в гетерозиготном состоянии, обладают доминантным эффектом, обеспечивая расщепление лактозы, в то время как генотип LCT-13910CC при отсутствии аллели LCT-13910T приводит к лактозной мальабсорбции [26, 27]. Между генотипами LCT-13910C.T и LCT-22018G.A отмечается параллелизм. У лиц с генотипом LCT-13910CC наблюдается вариант LCT-22018GG, тогда как у лиц с LCT-13910CT часто имеет место LCT-22018GA, причем LCT-13910TT ассоциируется с LCT-22018AA, за исключением небольшого числа наблюдений в Финляндии [27], Китае [28] и у бразильцев японского происхождения [29]. Указанные генотипы лактозной мальабсорбции широко распространены в Европе, в то время как в других регионах мира присутствуют иные аллели переносимости/непереносимости лактозы [30].

В Европе распространенность первичной ЛН варьирует от 2% в Скандинавии до 70% в некоторых регионах Италии [31]. Распространенность ее в белой популяции США составляет 20%, в Азии она приближается к 100%. Распространенность ЛН

у взрослых в Швеции, Дании составляет около 3%, Финляндии, Швейцарии — 16%, Англии — 20–30%, Франции — 42%, странах Юго-Восточной Азии, среди афроамериканцев США — 80–100%, Европейской части России — 16–18%. Однако коррекция требуется далеко не всем лицам с ЛН.

В лечении нуждаются лишь те пациенты с ЛН, у которых имеют место клинические ее проявления. Отклонение от нормы результатов диагностических методов, не сопровождающееся соответствующими симптомами, также не является основанием для проведения терапии.

При врожденной и первичной ЛН в основе лечения пациента лежит снижение количества лактозы в питании вплоть до полного ее исключения. Параллельно с этим проводится терапия, направленная на коррекцию дисбактериоза кишечника и другое симптоматическое лечение.

При вторичной ЛН основное внимание должно быть уделено лечению основного заболевания, а снижение количества лактозы в диете является временным мероприятием, которое проводится до восстановления слизистой оболочки тонкой кишки.

Снижение количества лактозы в питании может быть достигнуто путем исключения из питания содержащих лактозу продуктов, в первую очередь цельного молока.

Этот способ вполне приемлем для взрослых и детей старшего возраста с ЛН взрослого типа и при вторичной ЛН. При этом часто допускается употребление кисломолочных продуктов, масла, твердых сыров. Следует учитывать возможное снижение потребления кальция при безмолочной диете.

В грудном возрасте, если ребенок находится на естественном вскармливании, оптимальным подходом является использование препаратов лактазы, которые смешиваются со сцеженным грудным молоком и расщепляют лактозу, не влияя на остальные его свойства. Продуцентами лактазы для производства соответствующих препаратов и биологически активных добавок (а в большинстве случаев средства, содержащие лактазу, зарегистрированы как БАДы) являются дрожжи, чаще всего *Kluyveromyces fragilis*, *Kluyveromyces lactis* или плесени *Aspergillus niger* и *Aspergillus oryzae*.

Детей, находящихся на искусственном вскармливании, следует перевести на полное или частичное питание низколактозными (безлактозными) заменителями грудного молока, подобрав питание с максимальным количеством лак-

тозы, которое не вызывает появления клинической симптоматики и повышения содержания углеводов в кале.

Диета дополняется симптоматической терапией, которая зависит от состояния ребенка и выраженности вторичных нарушений. В случае развития эксикоза требуется терапия, направленная на коррекцию водно-электролитного баланса. Также развитие дисбиоза кишечника может определить показания к назначению пробиотиков.

В дальнейшем после купирования симптомов у детей с ЛН необходимо контролировать содержание углеводов в кале в динамике и при возобновлении симптомов снизить количество лактозы.

У детей на естественном вскармливании при отсутствии препаратов лактазы применяют аналогичную тактику.

Блюда прикорма (каши, овощные пюре) детям первого года жизни с ЛН, естественно, не должны содержать лактозу. Календарь введения прикорма при этом не отличается от такового для детей без ЛН.

У детей старше одного года и взрослых с ЛН из питания исключаются продукты, содержащие лактозу (табл. 2). Целесообразна замена молока и молочных продуктов специализированными низколактозными молочными продуктами: низколактозным молоком, сливками, сметаной и т. п. в количествах, определяемых возрастными потребностями. Кисломолочные продукты (кефир, йогурт) эти больные обычно переносят хорошо.

Проблема умеренно выраженной лактазной недостаточности может быть решена потреблением кисломолочных продуктов с низким содержанием лактозы, за счет высвобождения β-галактозидазы в желудочно-кишечный тракт живыми пробиотическими бактериями, способными выжить в ЖКТ [18]. Уникальным в этом отношении среди других кисломолочных продуктов является йогурт подобно пахте или сладкому ацидофилину. Они хорошо переносятся людьми с лактазной недостаточностью и способствуют расщеплению лактозы благодаря бактериям *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [18, 24], освобождающим β-галактозидазу в кишечнике. Назначение пробиотиков улучшает ферментативную активность микроорганизмов кишечника, повышает переваривание лактозы, редуцирует симптомы лактазной недостаточности, замедляя транзит содержимого по пищеварительному тракту. Пастеризация кисломолочных про-

Таблица 2	
Содержание лактозы в различных молочных продуктах. По [33] с дополнениями	
Продукт	Содержание лактозы, %
Молоко	
Женское	6,6–7,0
Коровье	3,6
Козье	4,5
Овечье	4,8
Кобылье	6,4
Ослицы	6,2
Сливки	2,2
Кисломолочные продукты	
Простокваша	4,1
Кефир*	3,8–4,1
Йогурт*	3,5–4,7
Ацидофилин	3,8
Кумыс	5,0
Сметана*	2,7–3,2
Творог*	1,8–2,8
Сыры	
Бри/Камамбер	Следы
Чеддер	0,1
Голубой датский	Следы
Стилтон	0,1
Эдам/Гауда	Следы
Фета	1,4
Козий	0,9
Моцарелла	Следы
Пармезан	0,9
Плавленный	5,0
Брынза	2,9
Масло	
Традиционного состава	0,81
Крестьянское	1,35
Бутербродное	1,89
Другие молочные продукты	
Молочный коктейль	4,5
Мороженое молочное	5,2
Рисовый пудинг	3,9
Заварной крем из цельного молока	5,2
Шоколадный мусс	3,8
Примечание. * Показатель зависит от жирности продукта; ** показатель зависит от сорта.	

дуктов снижает количество живых бактерий [18, 24]. Клиническое исследование по приему капсул, содержащих *Bifidobacterium longum* и йогурта, обогащенного *Bifidobacterium animalis* доказало эффективность в отношении облегчения симптомов непереносимости лактозы [10]. Подобное исследование у детей (возраст с 5 до 16 лет) показало, что потребление молока с *Lactobacillus acidophilus* или йогурта, содержащего *Lactobacillus lactis* и *Streptococcus thermophilus* уменьшает симптомы лактазной недостаточности.

сти, по сравнению с группой детей, употреблявших небогатое молоко [18]. Известно, что методом сбраживания лактозы молочнокислыми микроорганизмами, можно максимально утилизировать до 20% лактозы (до 4% остаточной лактозы), что с точки зрения лактазной недостаточности является малоэффективным. Была изучена возможность получения низколактозных кисломолочных продуктов с использованием ферментного препарата β -галактозидазы, полученного из дрожжей *Kluyveromyces fragilis*. Исследовали скорость ферментации, молока гидролизованного β -галактозидазой, как до внесения закваски, так и одновременно с ее внесением. В одном случае закваску вносили в предварительно гидролизованное молоко (процесс ферментации был совмещен с процессом резервирования, в другом — закваску вносили непосредственно с ферментом β -галактозидазой (0,2%, концентрация 2000 НЕЛ/г). Сокращение процесса сквашивания и повышение влагоудерживающей способности в образцах с одновременным внесением фермента и закваски можно объяснить тем, что продукты ферментативного катализа активизируют заквасочную микрофлору. Содержание остаточной лактозы в контрольных образцах (без фермента) составляло 4,0–3,8%; в опытных образцах с предварительным гидролизом лактозы 1,2–1,0%; в образцах с одновременным внесением фермента и закваски — 1,0–0,8% [34, 37].

Следует отметить, что лактоза в последние десятилетия стала широко применяться в пищевой промышленности и фармакологической промышленности. Она используется как подсластитель и как вспенивающий агент, придает продуктам приятный вкус и формирует привлекательную текстуру при производстве хлебобулочных изделий, напитков (как безалкогольных, так и алкогольных, в частности, пива), мясных продуктов (например, при изготовлении бургеров) и др. Важно, что лактоза не ферментируется грибами, и это позволяет избежать избыточной продукции углекислого газа и спиртов. Лактоза может присутствовать в обработанном мясе (сосиски, паштеты и др.), маргарине, хлебе, картофельных чипсах, соусах, плавленых сырах, белковых добавках, пиве. В фармакологической промышленности лактоза широко используется в качестве наполнителя в составе лекарственных препаратов. В связи с этим объемы промышлен-

ного производства лактозы растут год от года [5, 32, 33, 35]. Соответственно, список содержащих лактозу немолочных продуктов также расширяется.

Длительность терапии определяется характером заболевания. При врожденной ЛН низколактозная диета назначается пожизненно. При транзиторной ЛН недоношенных многие дети в течение нескольких месяцев постепенно восстанавливают способность переносить лактозу (хотя это не исключает развитие первичной ЛН). Отмена диеты проводится под индивидуальным контролем переносимости лактозы.

При вторичной гиполактазии симптомы ЛН являются транзиторными. Пациентам проводится лечение основного заболевания; наряду с этим назначается низколактозная диета в соответствии с изложенными выше принципами. При восстановлении нормальной структуры и функции слизистой оболочки тонкой кишки активность лактазы восстанавливается. Поэтому при разрешении (ремиссии) основного заболевания через 1–3 месяца диету можно постепенно расширять, хотя и здесь необходим строго индивидуальный подход [36].

С учетом развивающегося при клинически манифестной ЛН дисбиоза кишечника целесообразно в этой ситуации назначение пробиотиков. Они могут быть назначены как самостоятельные препараты, однако некоторые производители вводят их в состав смесей для искусственного вскармливания.

Максилак® и Максилак Бэби в своем составе не содержат казеина (молочного белка) и лактозы (молочного сахара), они гипоаллергенны и их можно применять даже при высокой аллергической чувствительности. В состав Максилак® и Максилак Бэби входят бифидо- и лактобактерии различных штаммов и могут применяться для поддержания эндогенной флоры при вторичной лактазной недостаточности.

Максилак® выпускается в двух формах:

- Саше Максилак® Бэби с 4-месячного возраста (*Lactobacillus acidophilus* LA-14 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus casei* CBT (1) — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Bifidobacterium lactis* BL-04 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus plantarum* Lp-115 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* GG — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus salivarius* Ls-33 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Bifidobacterium bifidum* BF-2 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ; *Bifidobacterium longum* BG-7 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ);

- Максилак®, капсулы для детей старше 3 лет и взрослых, включая беременных женщин (*Lactobacillus helveticus* — $9,00 \times 10^8$ КОЕ; *Lactococcus lactis* — $9,00 \times 10^8$ КОЕ; *Bifidobacterium longum* — $6,75 \times 10^8$ КОЕ; *Bifidobacterium breve* — $4,50 \times 10^8$ КОЕ; *Streptococcus thermophilus* — $4,50 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* — $4,50 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus casei* — $2,25 \times 10^8$ КОЕ; *Lactobacillus plantarum* — $2,25 \times 10^8$ КОЕ; *Bifidobacterium bifidum* — $2,25 \times 10^8$ КОЕ).

Помимо формы выпуска (капсулы и саше), Максилак® и Максилак Бэби отличаются друг от друга дозировкой активных компонентов. Так, в одной капсуле Максилак® содержится 4,5 млрд КОЕ (колониеобразующих единиц бактерий), а в одном пакетишке (саше) Максилак® Бэби — 1 млрд КОЕ. Все штаммы, входящие в состав Максилак® и Максилак Бэби, имеют оригинальное происхождение, включены в перечень европейского качества, что доказывает высокий уровень безопасности. Исследования кислотостойчивости пробиотических штаммов Максилак® при pH = 2 в течение двух часов продемонстрировали высокую жизнеспособность. С. Chapman и соавт. [4] доказали, что в отличие от отдельных штаммов мультиштаммовые пробиотики характеризуются более высокой антимикробной активностью ($p < 0,05$). В отличие от модифицированного крахмала, пектина и др. волокон, олигофруктоза избирательно стимулирует рост и метаболическую активность определенных видов бактерий (бифидобактерий и лактобацилл), не влияя на рост других групп бактерий (фузобактерий, бактероидов и др.), и подавляют рост потенциально патогенных бактерий (групп *Clostridium perfringens*, *Clostridium histolyticum*, *Enterococci*), также олигофруктоза увеличивает защитные эффекты бифидобактерий. При производстве Максилак® используется уникальная технология защиты капсулы MURE® (Multi Resistant Encapsulation) — капсула покрывается оболочкой, защищающей ее содержимое и сохраняющей жизнеспособность бактерий даже при воздействии агрессивных факторов внешней и внутренней среды, поэтому бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Теоретические предпосылки, положенные в основу разработанного синбиотика, предусматривают

МАКСИЛАК®

СИНБИОТИК
(ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК)

**1 КАПСУЛА
В СУТКИ**

4,5 МЛРД
КОЕ
В КАЖДОЙ КАПСУЛЕ

9 ШТАММОВ
ЖИВЫХ БАКТЕРИЙ



**ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ**

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА КАПСУЛЫ MURE®
НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ В ХОЛОДИЛЬНИКЕ

www.maxilac.ru

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

проведение коррекции нарушенной микрофлоры кишечника, которые обычно возникают в результате перенесенных острых инфекций, течения хронических заболеваний, приема антибактериальных препаратов, дисбаланса в функционировании органов и систем макроорганизма, в том числе при лактазной недостаточности.

Подводя итог, можно заключить, что первичная ЛН является широко распространенной индивидуальной особенностью, которая в большинстве случаев не требует врачебного вмешательства. ЛН следует называть болезнью только в случае явных клинических проявлений. Безусловно, наибольшую важность проблема приобретает у детей первых месяцев жизни, для которых молоко является основным продуктом питания. Что касается детей более старшего возраста и взрослых, следует иметь в виду, что отсутствие в рационе молочных продуктов может привести к дефициту кальция в организме, в связи с чем необходимо проведение медикаментозной коррекции данного состояния. ■

Литература

- Beja-Pereira A., Luikart G., England P. R. et al. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes // *Nat Genet.* 2003; 35: 311–313.
- Boll W., Wagner P., Mantel N. Structure of the chromosomal gene and cDNAs coding for lactase-phlorizin hydrolase in humans with adult-type hypolactasia or persistence of lactase // *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 889–890.
- Cavalli-Sforza L. L. Analytic review: some current problems of human population genetics // *Am J Hum Genet.* 1973; 25: 82–104.
- Chapman T. M., Plosker G. L., Figgitt D. P. VSL#3 probiotic mixture: a review of its use in chronic inflammatory bowel diseases // *Drugs.* 2006; 66 (10): 1371–1287.
- Coelho M., Luiselli D., Bertorelle G. et al. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence // *Hum Genet.* 2005; 117: 329–339.
- Enattah N. S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J. D., Peltonen L., Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia // *Nat Genet.* 2002; 30: 233–237.
- Evershed R. P., Payne S., Sherratt A. G., Copley M. S., Coolidge J., Urem-Kotsu D., Kotsakis K., Ozdogan M., Ozdogan A. E., Nieuwenhuys O. et al. Earliest date for milk use in the Near East and southeastern Europe linked to cattle herding // *Nature.* 2008, 455, 528–531.
- Gerosa J., Skoet J. Milk Availability: Trends in Production and Demand and Medium-Term Outlook. Available online: www.fao.org/docrep/015/an450_e/an450_e00.pdf (accessed on 26 May 2015). ESA Working paper No. 12–01 February 2012.
- Global Consumption of Dairy Products. Canadian Dairy Information Centre. Available online: http://www.dairyinfo.gc.ca/index_e.php?sl=dff-fcil&s2=cons&s3=consqlo (accessed on 26 May 2015).
- He T., Priebe M. G., Zhong Y., Huang C., Harmsen H. J. et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects // *J Appl Microbiol.* 2008, 104: 595–604.
- International Dairy Federation (IDF). World Dairy Situation 2014; Bulletin No. 476/2014; IDF: Brussels, Belgium, 2014.
- Kretschmer N. Lactose and lactase // *Sci Am.* 1972; 227: 71–78.
- Leonardi M., Gerbault P., Thomas M. G., Burger J. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence // *Int. Dairy J.* 2012, 22, 88–97.
- Lokki A. I., Järvelä I., Israelsson E., Maiga B., Troye-Blomberg M., Dolo A., Doumbo O. K., Meri S., Holmberg V. Lactase persistence genotypes and malaria susceptibility in Fulani of Mali // *Malar J.* 2011, Jan 14; 10: 9.
- Lomer M. C., Parkes G. C., Sanderson J. D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008, Jan 15; 27 (2): 93–103.
- Malmström H., Linderholm A., Lidén K., Storå J., Molnar P., Holmlund G., Jakobsson M., Götherström A. High frequency of lactose intolerance in a prehistoric hunter-gatherer population in northern Europe // *BMC Evol. Biol.* 2010, 10, 89, 1.
- Mattar R., Monteiro M. S., Silva J. M. K., Carrilho F. J. LCT-22018 G. A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910 C.T // *Clinics (São Paulo).* 2010; 65: 1399–1400.
- Montes R. G., Bayless T. M., Saavedra J. M., Perman J. A. Effect of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt starter culture in lactose-maldigesting children // *J Dairy Sci.* 1995, 78: 1657–1664.
- Nei M., Saitou N. Genetic relationship of human populations and ethnic differences in reaction to drugs and food // *Prog Clin Biol Res.* 1986; 214: 21–37.
- Ozdemir O., Mete E., Catal F., Ozol D. Food intolerances and eosinophilic esophagitis in childhood // *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 8–14.
- Ranciaro A., Campbell M. C., Hirbo J. B., Ko W.-Y., Froment A., Anagnostou P., Kotze M. J., Ibrahim M., Nyambo T., Omar S. A. et al. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa // *Am. J. Hum. Genet.* 2014, 94, 496–510.
- Rasinerä H., Savilahti E., Enattah N. S. et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children // *Gut.* 2004; 53: 1571–1576.
- Salque M., Bogucki P. I., Pyzel J., Sobkowiak-Tabaka I., Grygiel R., Szmyt M., Evershed R. P. Earliest evidence for cheese making in the sixth millennium BC in northern Europe // *Nature.* 2013, 493, 522–525.
- Savaiano D. A., Abou El Anouar A., Smith D. E., Levitt M. D. Lactose malabsorption from yogurt, pasteurized yogurt, sweet acidophilus milk, and cultured milk in lactase-deficient individuals // *Am J Clin Nutr.* 1984, 40: 1219–1223.
- Sherratt A. The secondary exploitation of animals in the Old World // *World Archaeol.* 1983, 15, 90–104.
- Silanikove N., Leitner G., Merin U., Prosser C. G. Recent advances in exploiting goat's milk: Quality, safety and production aspects // *Small Ruminant Res.* 2010, 89, 110–124.
- Simoons F. J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations: II. A culture historical hypothesis // *Am J Dig Dis.* 1970; 15: 695–710.
- Szilgyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases // *Nutrients.* 2015 Aug 13; 7 (8): 6751–6779.
- Troelsen J. T. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression // *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1723: 19–32.
- U. S. Food and Drug Administration — Problems Digesting Dairy Products? Available online: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm094550.htm#intolerance> (accessed on 26 May 2015).
- Xu L., Sun H., Zhang X. et al. The –22018 A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations // *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 168–174.
- Zecca L., Mesonero J. E., Stutz A. et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation // *FEBS Lett.* 1998; 435: 225–228.
- Zecca L., Mesonero J. E., Stutz A. et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation // *FEBS Lett.* 1998; 435: 225–228.
- Данилов М. Б. Активность β-галактозидазы микроорганизмов, используемых в производстве молочных продуктов // *Хранение и переработка сельхозсырья.* 2001. № 7. С. 30–31.
- Mngam C. J., Liebert A., Swallow D. M. Population Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2012.
- Мухина Ю. Г., Чубарова А. И., Гераскина В. П., Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Скворцова В. А., Яцык Г. В. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей // *Вопр. дет. диет.* 2016; 14 (1): 64–69.
- Рупелиус К., Двинский Б. М. Максилакт — ферментная обработка молока решает проблему непереносимости лактозы // *Молочная промышленность.* 1995. № 5. С. 23–24.

Место тримебутина в консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Ю. Грачева, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Дисфункция сфинктера Одди может иметь как структурную (органическую), так и функциональную, связанную с нарушением двигательной активности сфинктера, природу. Согласно IV Римскому консенсусу по функциональным расстройствам органов пищеварения от 2016 года, термин «дисфункция сфинктера Одди» рекомендуется использовать вместо терминов «постхолецистэктомический синдром», «билиарная дискинезия» и других. Рассмотрены подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди без его анатомических изменений.

Ключевые слова: дисфункция сфинктера Одди, IV Римский консенсус, постхолецистэктомический синдром, тримебутин.

Abstract. Oddi's sphincter dysfunction may have the nature both structural (organic), and functional connected with mobile activity disorders of the sphincter. According to IV Roman Consensus on functional disorders of digestive system 2016, the term «Oddi's sphincter dysfunction» is recommended for use instead of the terms «postcholecystectomy syndrome», «biliary dyskinesia», etc. The approaches to treatment of Oddi's sphincter disorders, without its anatomic changes, were considered.

Keywords: Oddi's sphincter dysfunction, IV Roman Consensus, postcholecystectomy syndrome, trimebutine.

В 1941 г. проф. J. B. Williamson написал письмо в Британский медицинский журнал, обеспокоенный тем, что «достаточное число людей без желчных пузырей являются потенциальными жертвами авиационного налета, и которым, вероятно, будет предписываться морфин, при этом он не только не даст облегчения их боли и шоку, но и усилит их» [1]. Письмо было ответом на публикацию M. J. Smyth, которая отметила, что наркотические препараты должны расширять сфинктер Одди (СО), но «вопреки тому, что можно было ожидать», морфин, кодеин и гидроморфин вызывали «спазм сфинктера» [2]. Это послужило основой для описания синдрома, который впоследствии был назван дисфункцией сфинктера Одди (ДСО).

Сфинктер Одди — это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК). Гладкомышечные волокна сфинктера располагаются как продольно, так и циркулярно. Хотя сфинктер холедоха впервые описал Francis Glisson в 1681 г., он был назван по имени Ruggero Oddi, который опубликовал свои морфологические наблюдения о структуре сфинктера в 1887 г., будучи студентом университета Перуджи в Италии.

Сфинктер Одди состоит из трех сегментов (рис.):

- сфинктер холедоха, окружающий дистальную часть общего желчного протока;
- сфинктер панкреатического протока, окружающий вирсунгов (Wirsung) проток;
- сфинктер ампулы, окружающий общий канал, образующийся при слиянии перечисленных протоков.

Манометрические исследования показывают, что длина физиологической части сфинктера составляет примерно 8–10 мм и может быть меньше, чем его истинная анатомическая длина. СО выполняет три основные функции: 1) регулирует ток желчи (и панкреатического сока) в ДПК; 2) предотвра-

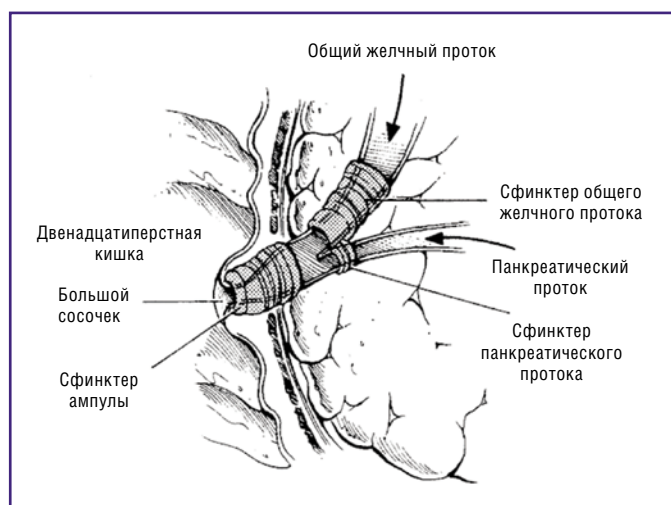


Рис. Сфинктер Одди

щает рефлюкс содержимого ДПК в холедох и панкреатический проток; 3) обеспечивает накопление в желчном пузыре печеночной желчи. Эти функции обуславливают способность сфинктера регулировать градиент давления между системой протоков и ДПК. Координированная сократительная активность желчного пузыря и СО обеспечивает наполнение желчного пузыря в период между приемами пищи [3].

Основная функция СО — контроль за беспрепятственным поступлением желчи и панкреатического сока соответственно из холедоха и вирсунгова протока в ДПК во время нахождения в ней химуса, а также препятствие рефлюксу дуоденального содержимого в общий желчный и главный панкреатический протоки для предотвращения развития ферментативного холецистита и панкреатита [4].

Физиология СО изучалась как у животных, так и у людей. У людей базальное давление СО составляет 10 мм рт. ст. Антероградные фазовые сокращения возникают в месте соединения общего желчного протока (ОЖП) и СО при выходе

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

в ДПК и происходят в ответ на физиологические и экзогенные раздражители, что приводит к эвакуации содержимого из СО в ДПК. Во время сжатия дополнительный поток от ОЖП в СО не происходит. Затем СО расслабляется, позволяя пассивно заполнять желчью проксимальный сегмент СО. После заполнения начинается другая волна фазовых сокращений [5, 6]. Когда базальное давление увеличивается, сопротивление потоку усиливается, что приводит к заполнению желчного пузыря и предотвращает попадание желчи в ДПК. Когда базальное давление становится ниже, чем в ОЖП, происходит расслабление СО, желчь и панкреатический секрет изливаются в ДПК. В межпищеварительный период активность СО имеет циклический характер, вызывая периодический выброс желчи и секрета поджелудочной железы в ДПК [7]. Активность СО в течение пищеварительного периода определяется как нервными, так и гормональными факторами. В этот период сокращения желчного пузыря, стимуляция секреции поджелудочной железы и релаксация СО приводят к высоким темпам выделения желчи и секрета поджелудочной железы в ДПК. Следует отметить, что в течение пищеварительного периода существуют разные пищевые фазы, каждая из которых обеспечивает стимуляцию СО. Например, до 30–40% опорожнения желчного пузыря и 25% секреции поджелудочной железы происходит во время основной дуоденальной фазы, в то время как 10–20% секреции происходит во время желудочной фазы пищеварения. Однако желчный пузырь «выбрасывает» большую часть содержимого и поджелудочная железа до 50% ее секрета во время кишечной фазы, вызванной высвобождением холецистокинина (ХЦК) и секретина из ДПК и проксимальных отделов тощей кишки. Дуоденальный ХЦК вызывает сокращение желчного пузыря, расслабляет СО и вызывает секрецию экзокринных пищеварительных ферментов поджелудочной железы посредством прямого воздействия на ХЦК-рецепторы и косвенно через холинергические нейроны. Это подтверждается при введении атропина, который блокирует сокращение желчного пузыря и подавляет панкреатическую секрецию, вызванные физиологическими концентрациями ХЦК и приемом жирной еды [8, 9].

Наиболее важным гормоном, определяющим функцию СО, является ХЦК. ХЦК продуцируется энтероэндокринными клетками в ответ на еду, оказывает прямое гормональное действие, а также косвенные эффекты, взаимодействуя с нейронными путями, что приводит к сокращению желчного пузыря и секреции поджелудочной железы. ХЦК уменьшает базовое давление СО и ингибирует фазовые сокращения, тем самым стимулируя антероградную перистальтику [10]. Вазоактивный кишечный полипептид и оксид азота присутствуют в собственных нейронах СО, участвуют в релаксационном ответе на ХЦК, а также в релаксации, наблюдаемой в основной фазе пищеварения [11].

Мотилин, соматостатин и октреотид оказывают гормональное влияние на функцию СО. Мотилин, секретируемый М-клетками в двенадцатиперстной и тощей кишке, вызывает сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря и стимулирует секрецию желчи [12]. Соматостатин, присутствующий в эндокринных клетках по всему желудочно-кишечному тракту, может оказывать ингибирующее действие как на сокращение желчного пузыря, так и на релаксацию СО [13], что подтверждается наблюдением, в котором 50 мкг внутривенного октреотида, аналога соматостатина, вызывает значительное увеличение базального давления и частоту фазовых сокращений СО [14].

Дисфункция сфинктера Одди — это клинический синдром, вызванный нарушением дискинезии (функциональной) или анатомической (механической) обструкции, связанный с абдоминальной болью и «уклонением в кровь» ферментов печени или

поджелудочной железы, расширением ОЖП или панкреатического протока или формированием панкреатита [15]. Следует отметить, что термин «дискинезия» более конкретно обозначает нарушения моторики СО, тогда как ДСО включает как механическую обструкцию, так и дискинезию СО. В этом контексте термин «желчная дискинезия» исторически использовался в качестве общего термина, который включал как дискинезию СО, так и дискинезию желчного пузыря [16]. Поскольку сегодня доступны сцинтиграфия и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), функциональное расстройство желчного пузыря (то есть дискинезия/дисфункция желчного пузыря) теперь признается дискретной сущностью и его следует отличать от дискинезии СО [17–19]. Различные формы первичной ДСО рассматриваются как функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта и могут возникать у взрослых и детей любого возраста, но чаще ДСО встречается у женщин в возрасте 20–50 лет [20–22]. ДСО часто начинается в среднем через 4–5 лет после холецистэктомии, которая обычно проводится по поводу желчнокаменной болезни [23]. Распространенность ДСО составляет 1,5% от общей популяции, но может быть столь же высокой, как, например, у 72% пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом, выявленных в небольших когортных исследованиях [24–26]. Однако его истинную распространенность трудно определить из-за отсутствия достоверных биомаркеров или диагностических критериев, а также множества вторичных причин ДСО, таких как фиброз сфинктерного канала (папиллярный стеноз и склерозирующий папиллит) или обструктивная карцинома.

Клинически ДСО может протекать по билиарному, панкреатическому или смешанному вариантам [27]. Билиарный тип ДСО обычно представляет собой рецидивирующую билиарную боль, характеризующуюся локализацией в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота, длительностью от 30 минут до нескольких часов, с повышением печеночных ферментов или без их уклонения. Боль может иррадиировать в спину, плечо или лопатку, может сопровождаться тошнотой и рвотой, т. е. имитировать желчную колику. Боль не является постпрандиальной и не облегчается постуральными изменениями, приемом антацидов или после дефекации [28].

Предполагается, что поджелудочная ДСО ответственна у части пациентов с рецидивирующими эпизодами острого панкреатита. Пациенты жалуются на боль в животе, в проекции поджелудочной железы, иррадиирующую в спину, которая сопровождается повышением уровня амилазы и липазы в сыворотке крови. Симптомы, связанные с панкреатической ДСО, часто усугубляются приемом пищи. У этих пациентов обычно нет других этиологических факторов панкреатита, и им часто выставляется диагноз идиопатического острого рецидивирующего панкреатита (ИОРП) [29, 30]. J. Toouli и его коллеги сравнили манометрическое давление в СО у 28 пациентов с ИОРП с 10 здоровыми людьми и обнаружили, что более 57% пациентов с ИОРП имеют повышенное давление в СО [31]. Однако истинная частота панкреатита, вызванного ДСО, неизвестна. Когда в патологический процесс вовлекаются как поджелудочная часть, так и желчная часть сфинктера, боль в животе будет более диффузной и может произойти как повышение уровня печеночных ферментов, так и ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови.

Диагноз ДСО является сложной задачей, важны физикальный осмотр, соответствующие лабораторные и инструментальные данные. Иногда ДСО является структурной аномалией, в других случаях — это функциональное расстройство. Система классификации ДСО как структурной аномалии была разработана в 1988 г. Изначально известная как классификация

ДСО Hogan-Geenan, позднее модифицированная как классификация Milwaukee, она подразделяет ДСО на 1-й, 2-й и 3-й типы на основе клинических проявлений, а также лабораторных и/или визуализационных отклонений [16, 19]. IV Римские критерии рассматривают ДСО как функциональное расстройство и подразделяют ее на функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди (E1b) и функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди (E2) [32]. Эти критерии предназначены для того, чтобы сделать диагностическую оценку более применимой к клинической практике и, по возможности, избегать инвазивных процедур. Ряд исследований продемонстрировал более высокие показатели депрессии, обсессивно-компульсивные расстройства и тревогу у пациентов с ДСО по сравнению со здоровыми людьми [33].

К неинвазивному тестированию для диагностики ДСО относятся количественная гепатобилиарная скintiграфия с целью оценки динамического состояния билиарного тракта [34], эндо-УЗИ и МРХПГ с секретинном [35]. Однако эти тесты не чувствительны и не специфичны для ДСО. Манометрия СО считается «золотым стандартом» для диагностики ДСО, но это утверждение до сих пор остается спорным [36, 37]. Кроме того, изолированное базальное давление не может дифференцировать функциональные нарушения СО и анатомический стеноз [38].

Ряд пациентов, например, перенесшие холецистэктомию [22], предрасположены к ДСО [21]. У людей с нормальным желчным пузырем ХЦК ингибирует активность СО-фазной волны, но даже через 6 месяцев после холецистэктомии ХЦК не может ингибировать эту активность [39]. S. Sherman сообщил, что у 10–20% пациентов после холецистэктомии наблюдается желчная колика, а 9–51% этих пациентов с болевым синдромом соответствуют диагностическим критериям ДСО после холецистэктомии [21]. W. Luman и коллеги продемонстрировали, что у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом повышено базальное давление СО, а также увеличено ретроградное сокращение фазических волн и частота фазовых волн (таходия) [40].

Дисфункция сфинктера Одди также связана с гипо- и акинезией желчного пузыря [41], предоперационным холелитиазом [15], литотрипсией желчного пузыря [42], трансплантацией печени [43] и алкоголизмом [44]. Нарушение опорожнения желчного пузыря, связанное с гипотиреозом, предполагает другой фактор риска для ДСО [45]. Кроме того, пациенты с гипотиреозом имеют повышенный риск развития желчных камней, что является вторичным по отношению к отсутствию расслабляющего эффекта тироксина на СО [46].

Пациенты с синдромом раздраженного кишечника (СРК) имеют повышенный риск формирования ДСО. P. R. Evans и его коллеги сообщили, что пациенты с СРК после холецистэктомии более склонны демонстрировать сниженный ответ на расслабляющие сфинктерные свойства ХЦК по сравнению с пациентами после холецистэктомии без СРК [47]. Распространенность и заболеваемость ДСО среди пациентов с СРК неясны из-за трудности диагностики ДСО у пациентов с СРК из-за совпадения симптомов [48].

Экзогенные агенты играют аддитивную роль у пациентов, подверженных риску развития ДСО. Например, лоперамид ингибирует нормальный сократительный ответ желчного пузыря на ХЦК [49], а у пациентов с синдромом короткой кишки уменьшает панкреатический и желчный выброс [50].

Наиболее часто используемым немедикаментозным лечением ДСО является эндоскопическая сфинктеротомия для пациентов с ДСО 1-го и 2-го панкреатического типа по Milwaukee. Уменьшение боли было достигнуто у 90% пациентов с ДСО 1-го типа и 70% пациентов со 2-м типом.

Однако она не эффективна и может даже ухудшать качество жизни у пациентов с 3-м типом — функциональным спазмом. Это было многоцентровое, контролируемое рандомизированное исследование у пациентов с болью после холецистэктомии, без аномалий при визуализации или лабораторных исследованиях. Участникам исследования была выполнена сфинктеротомия или фиктивная сфинктеротомия при боли в животе. Исследователи пришли к выводу, что выполнение сфинктеротомии у пациентов с ДСО 3-го типа неэффективно [51]. В результате эндоскописты воздерживаются от выполнения сфинктеротомии у этих пациентов.

Имеются ограниченные исследования, оценивающие роль стентирования панкреатического протока и сфинктеротомии у пациентов с ДСО поджелудочного типа. L. Jacob и его коллеги обнаружили значительное снижение частоты рецидивирующего острого панкреатита у стентированных пациентов [52]. Côté и соавт. оценили роль эндоскопической двойной (билиарной и поджелудочной) сфинктеротомии против билиарной сфинктеротомии только у пациентов с ИОРП и обнаружили, что оба типа сфинктеротомий имели сходные эффекты в предотвращении рецидивов острого панкреатита [53]. В другом исследовании не было обнаружено различий в предотвращении рецидивирующего панкреатита, когда двойная сфинктеротомия сравнивалась с панкреатической или билиарной сфинктеротомией [54].

Ряд препаратов расслабляют СО, уменьшая его давление и сопротивление. Это — блокаторы кальциевых каналов [55, 56], трициклические антидепрессанты [57], ботокс, глицерилтринитрат (ГТН) и соматостатин. S. Santhosh и соавт. показали, что нифедипин снимал спазм СО [58], вызванный опиатами, и уменьшал боль, связанную с ДСО, в краткосрочном исследовании. Инъекция ботокса в СО снижала давление сфинктера на 50% в течение 4 месяцев и сопровождалась 50%-м улучшением оттока желчи у пациентов с болью после холецистэктомии и повышенным давлением в СО [59]. ГТН использовался для облегчения удаления камней из холедоха без эндоскопической папиллярной дилатации или эндоскопической папиллотомии и уменьшал как основное давление в СО, так и амплитуду и частоту сокращений СО-фазы в нерандомизированном контролируемом клиническом исследовании [60]. G. Brandstätter и соавт. показали, что внутривенное введение соматостатина снижает среднее давление в СО [61] у пациентов с острым алкогольным панкреатитом.

Большой интерес терапевтического воздействия на СО представляет тримебутин. Модулирующее влияние тримебутина на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его обезболивающий эффект предполагают его использование при различных функциональных нарушениях ЖКТ, в том числе на СО как при терапевтической, так и хирургической патологии. Тримебутин (Дебридат, Модулон) много лет, начиная с 1969 г., применяется во многих странах для лечения функциональных расстройств кишечника, в основном при СРК [62]. Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов — μ , κ и δ . В ЖКТ найдены все три типа опиатных рецепторов, при этом они расположены как на гладкомышечных клетках ЖКТ, так и в энтеральной нервной системе (ЭНС). В гладкомышечной ткани опиатные рецепторы присутствуют в циркулярном слое гладких мышц [63]. В ЭНС опиатные рецепторы расположены на ганглионарных клетках миоэнтерального и подслизистого сплетений тонкой кишки и на интрамуральных нервных волокнах [64, 65]. Тримебутин также обладает антисеротониновой активностью, особенно в отношении μ -рецепторов, способствует высвобождению мотилина и других гастроинтестинальных пептидов — вазоактивного интестинального пептида, гастрин и глюкагона [66].

Авторы IV Римских критериев с учетом высокого риска осложнений инвазивных вмешательств при функциональном билиарном расстройстве сфинктера Одди большое значение определили консервативным лечебным мероприятиям. Среди препаратов, снижающих давление в СО, представлен и тримебутин, как доказавший свою эффективность при данной патологии в ряде исследований. Достоверно показано, что лечение тримебутином позволило избежать сфинктеротомии у 77% пациентов [67].

Очень показательным стало исследование Barthelet и соавт., в котором оценивалось влияние тримебутина (внутривенная инъекция 50 мг) у 15 пациентов после холецистэктомии на подвижность сфинктера Одди с помощью эндоскопической манометрии. Инъекции тримебутина привели к значительному увеличению фазовой скорости антеградных сокращений СО ($p = 0,02$), уменьшилось основное давление в СО (32,5 против 27,5 мм рт. ст.). Эффекты тримебутина различались в зависимости от основных аномалий подвижности СО, но латентный период был сходным (среднее значение 89 с, диапазон 30–240 с). Основными терапевтическими целями были — увеличение базального давления $SO > 40$ мм рт. ст. у трех пациентов, таходидия (частота фазовых сокращений (ФС) > 10 /мин) у шести пациентов, длительность ФС (> 10 с) у двух пациентов и отсутствие ФС у одного пациента. На фоне лечения тримебутином базовое давление СО уменьшилось у трех пациентов с гиперчувствительностью СО, а в одном случае полностью нормализовалось. Частота ФС снизилась до нормы у трех из шести пациентов с таходидией. Продолжительность ФС нормализовалась у двух пациентов с длительными ФС, тогда как их частота увеличивалась. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что тримебутин модулирует двигательную активность СО различными способами в зависимости от аномалии базальной подвижности СО, наблюдаемой после холецистэктомии [68].

В исследовании V. Vitton и соавт. [69] показали, что прием тримебутина может значительно уменьшить боль у пациентов, страдающих ДСО, и уменьшает потребность в эндоскопической сфинктеротомии (ЭС). Цель другого исследования этих авторов состояла в том, чтобы определить эффективность консервативной терапии в снятии симптомов ДСО по сравнению с ЭС после продолжительного периода наблюдения. Это исследование подтвердило, что консервативное лечение может быть альтернативой ЭС, потому что после промежуточного периода наблюдения оба медицинских пособия показывают одинаковые показатели успеха [70].

С. Li и соавт. изучали влияние на СО у кроликов четырех препаратов, связанных с моторикой ЖКТ, в том числе тримебутина. При низких дозах тримебутин стимулировал сокращение СО; однако высокие дозы тримебутина ингибировали подвижность СО ($p < 0,05$) [71].

Т. Д. Звягинцева и А. И. Чернобай представили клиническое наблюдение с использованием тримебутина у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения. Под наблюдением находились 46 больных в возрасте от 20 до 46 лет, у 14 (30,4%) из них была ДСО. В результате лечения больных на протяжении 14 дней пребывания в стационаре отмечена выраженная положительная динамика уже на 2–3 день лечения: среди пациентов с ДСО болевой синдром был полностью купирован у 12 и оставался невыраженным у 2 пациентов, которые отказались от парентерального введения препарата. Астеновегетативный синдром был достоверно купирован у 80% пациентов, у 10% — жалобы значительно уменьшились. Тримебутин хорошо переносился больными, побочных эффектов не было отмечено. 37 (80,4%) больных оценили эффективность препарата как высокую, 9 (19,5%) — как хорошую [72].

Проф. О. Н. Минушкин и его коллеги провели клиническое наблюдение с участием 120 больных с ПХЭС, с различными типами ДСО, у которых преобладающим типом дисфункции СО был гипокинетический вариант, а провоцирующими факторами дисфункции сфинктера были дуоденальная гипертензия, хроническая билиарная недостаточность, стеаторея, дисфункция кишечника и рефлюкс-гастрит. Всем пациентам назначался в качестве основного препарата тримебутин в суточной дозе 600 мг/сут. Также по показаниям назначались урсодезоксихолевая кислота (УДХК), панкреатин, рифаксимин. Эффективность лечения составила 93,4%, без побочных эффектов [73].

Проф. Э. П. Яковенко и соавт. провели открытое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата тримебутин. Под наблюдением находились 96 пациентов (62 женщины и 34 мужчины) с патологией билиарного тракта, из них 56 с функциональным расстройством желчного пузыря и 40 — с ДСО билиарного типа (без стеноза), сформировавшейся после холецистэктомии. Тримебутин назначался по 200 мг три раза в день за 30 минут до еды. По показаниям проводилась деконтаминация тонкой кишки. Оценка эффективности курсовой терапии тримебутином была проведена всем больным, включенным в исследование. В результате оказалось, что клиническая ремиссия заболевания имела место у 95,8% и 93,8%, улучшение — у 4,2% и 2,1%, к окончанию терапии и через 4 недели после прекращения лечения соответственно. Рецидивы заболевания имели место у 4,2% больных, перенесших холецистэктомию. Препарат хорошо переносился пациентами, побочных эффектов зарегистрировано не было, также как и патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови и в моче [74].

На российском фармацевтическом рынке тримебутин выпускается под коммерческим названием Тримедат в виде таблеток белого цвета с содержанием действующего вещества тримебутина малеата 100 мг и 200 мг. Препарат эффективен при различных моторно-эвакуаторных нарушениях пищеварительной трубки, диспепсии, болевых абдоминальных синдромах. Применяется как во взрослой, так и в педиатрической практике у детей с трех лет. В отечественных исследованиях, которые приведены в настоящей статье, использовался тримебутин с коммерческим названием Тримедат.

Таким образом, тримебутин может назначаться при широком спектре билиарных патологий, в том числе при дисфункции сфинктера Одди, желчекаменной болезни, где высокая эффективность препарата отражена в рекомендациях Российской Гастроэнтерологической Ассоциации. Особенно часто ДСО встречается у пациентов после холецистэктомии, тримебутин продемонстрировал хорошую эффективность в этой группе больных и может служить препаратом выбора. ■

Литература

1. *Williamson J. B.* Effect of morphine after cholecystectomy // *Br Med J.* 1941. № 1. P. 215–10.
2. *Smyth M. J.* Exploration of the common bile duct for stone. Drainage with T-tube and cholangiography // *Br Med J.* 1941. № 1. P. 111–126.
3. *Eichhorn E. P., Boyden E. A.* The choledochoduodenal junction in the dog; a restudy of Oddi's sphincter // *Am J Anat.* 1955. № 97. P. 431–459.
4. *Губергерц Н. Б., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А.* Сфинктер Одди — «Наполеон» желчных и панкреатических протоков и его «мундир» — фатеров сосок (анатомия, физиология, роль в развитии заболеваний поджелудочной железы, медикаментозная коррекция дисфункции) // *Сучасна гастроентерологія.* 2006. № 1 (27). С. 56–67.
5. *Carr-Locke D. L., Gregg J. A.* Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Basal results in healthy volunteers // *Dig Dis Sci.* 1981. № 26. P. 7–15.

6. Csendes A., Kruse A., Funch-Jensen P., Oster M.J., Ornsholt J., Amdrup E. Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones // *Gastroenterology*. 1979. № 77. P. 1203–1210.
7. LaMorte W.W., Gaca J.M., Wise W.E., Birkett D.H., Williams L.F. Choleodochal sphincter relaxation in response to histamine in the primate // *J Surg Res*. 1980. № 28. P. 373–378.
8. Pandol S.J., Raybould H.E., Yee H.F. Integrative responses of the gastrointestinal tract and liver to a meal // *Textbook of Gastroenterology*. (Vol. 1), Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2009. P. 3–14.
9. Pandol S.J. *Pancreatic secretion*. In: Feldman M., Friedman L., Brandt L., editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2015. P. 934–943.
10. Toouli J., Hogan W.J., Geenen J.E., Dodds W.J., Arndorfer R.C. Action of cholecystokinin-octapeptide on sphincter of Oddi basal pressure and phasic wave activity in humans // *Surgery*. 1982. № 92. P. 497–503.
11. Zhang Z.H., Qin C.K., Wu S.D., Xu J., Cui X.P., Wang Z.Y. et al. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide // *World J Gastroenterol*. 2014. № 20. P. 4730–4736.
12. Muller E.L., Grace P.A., Conter R.L., Roslyn J.J., Pitt H.A. Influence of motilin and cholecystokinin on sphincter of Oddi and duodenal motility // *Am J Physiol*. 1987. № 253. G. 679–683.
13. Ito T., Igarashi H., Jensen R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012. № 26. P. 737–753.
14. Binmoeller K.F., Dumas R., Harris A.G., Delmont J.P. Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi // *Dig Dis Sci*. 1992. № 37. P. 773–777.
15. Behar J., Corazzari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // *Gastroenterology*. 2006. № 130. P. 1498–1509.
16. Hogan W.J., Geenen J.E. Biliary dyskinesia // *Endoscopy*. 1988. № 20 (Suppl 1). P. 179–183.
17. Adams D.B. Biliary dyskinesia: does it exist? If so, how do we diagnose it? Is laparoscopic cholecystectomy effective or a sham operation? // *J Gastrointest Surg*. 2013. № 17. P. 1550–1552.
18. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyae M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? // *Dig Dis Sci*. 2014. № 59. P. 2850–2863.
19. Veenstra B.R., Deal R.A., Redondo R.E., Daly S.C., Najman J., Myers J.A. et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia // *Am J Surg*. 2014. № 207. P. 366.
20. George J., Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007. № 10. P. 322–327.
21. Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment // *JOP*. 2001. № 2. P. 382–400.
22. Toouli J. What is sphincter of Oddi dysfunction? // *Gut*. 1989. № 30. P. 753–761.
23. Toouli J., Roberts-Thomson I., Dent J., Lee J. Manometric disorders in patients with suspected Sphincter of Oddi Dysfunction // *Gastroenterology*. 1985. P. 1243–1250.
24. Drossman D.A., Li Z., Andruzzi E., Temple R.D., Talley N.J., Thompson W.G. et al. U.S. household survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact // *Dig Dis Sci*. 1993. № 38. P. 1569–1580.
25. Eversman D., Fogel E.L., Rusche M., Sherman S., Lehman G.A. Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction // *Gastrointest Endosc*. 1999. № 50. P. 637–641.
26. Kaw M., Brodmerkel G.J., Jr. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2002. № 55. P. 157–162.
27. Behar J., Corazzari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // *Gastroenterology*. 2006. № 130. P. 1498–1509.
28. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D., Pandol S.J. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction // *Front Nutr*. 2017. № 4 (Jan 30). P. 1.

ТРИМЕДАТ® РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ, КАК ПО НОТАМ

• Контроль спазма¹

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

• Контроль боли¹

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

• Контроль моторики²

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)

Имеются противопоказания, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.

1. Яковенко Э.П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // РМЖ (Русский медицинский журнал). - 2009. - Т.11. - №.2. - С. 48-53.
2. Трухин Д.И. и др. Тримедат® в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - №. - 11-6. - С.1072-1076.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®



**Взрослым
и детям с 12 лет**

200 мг



Детям

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)
с 12 лет - по 100-200 мг

**Курс 4 недели,
3 раза в день³**

РУ ЛСР-005534/07

Реклама

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

АО «Валента Фарм»
141101, Россия, МО, г. Щелково,
ул. Фабричная, д. 2,
Тел.: +7 (495) 933 48 62
Факс: +7 (495) 933 48 63

VALENTA

29. Coyle W.J., Pineau B.C., Tarnasky P.R., Knapple W.L., Aabakken L., Hoffman B.J. et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound // *Endoscopy*. 2002. № 34. P. 617–623.
30. Geenen J.E., Nash J.A. The role of sphincter of Oddi manometry and biliary microscopy in evaluating idiopathic recurrent pancreatitis // *Endoscopy*. 1998. № 30. P. A237–241.
31. Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Dent J., Lee J. Sphincter of Oddi motility disorders in patients with idiopathic recurrent pancreatitis // *Br J Surg*. 1985. № 72. P. 859–863.
32. Пиманов С. И., Сливочник И. И. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: пособие для врачей. М.: 2016. 160 с.
33. Desautels S. G., Slivka A., Hutson W. R., Chun A., Mitrani C., DiLorenzo C. et al. Postcholecystectomy pain syndrome: pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III // *Gastroenterology*. 1999. № 116. P. 900–905.
34. Darweesh R. M., Dodds W. J., Hogan W. J., Geenen J. E., Collier B. D., Shaker R. et al. Efficacy of quantitative hepatobiliary scintigraphy and fatty-meal sonography for evaluating patients with suspected partial common duct obstruction // *Gastroenterology*. 1988. № 94. P. 779–786.
35. Bolondi L., Gaiani S., Gullo L., Labò G. Secretin administration induces a dilatation of main pancreatic duct // *Dig Dis Sci*. 1984. № 29. P. 802–808.
36. Smithline A., Hawes R., Lehman G. Sphincter of Oddi manometry: interobserver variability // *Gastrointest Endosc*. 1993. № 39. P. 486–491.
37. Thune A., Scicchitano J., Roberts-Thomson I., Toouli J. Reproducibility of endoscopic sphincter of Oddi manometry // *Dig Dis Sci*. 1991. 36. P. 1401–1405.
38. Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Kellow J., Dowsett J., Saccone G. T., Evans P. et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction // *Gut*. 2000. № 46. P. 98–102.
39. Devereaux B. M., Sherman S., Lehman G. A. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis // *Curr Gastroenterol Rep*. 2002. № 4. P. 153–159.
40. Luman W., Williams A. J. K., Pryde A., Smith G. D., Nixon S. J., Heading R. C. et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility // *Gut*. 1997. № 41. P. 371–374.
41. Peloponissios N., Gillet M., Cavin R., Halkic N. Agensis of the gallbladder: a dangerously misdiagnosed malformation // *World J Gastroenterol*. 2005. № 11. P. 6228–6231.
42. Wehrmann T., Lembcke B., Caspary W. F., Seifert H. Sphincter of Oddi dysfunction after successful gallstone lithotripsy (postlithotripsy syndrome): manometric data and results of endoscopic sphincterotomy // *Dig Dis Sci*. 1999. № 44. P. 2244–2250.
43. Clavien P. A., Camargo C. A., Jr., Baillie J., Fitz J. G. Sphincter of Oddi dysfunction after liver transplantation // *Dig Dis Sci*. 1995. № 40. P. 73–74.
44. Lai K. H., Lo G. H., Cheng J. S., Fu M. T., Wang E. M., Chan H. H. et al. Effect of somatostatin on the sphincter of Oddi in patients with acute non-biliary pancreatitis // *Gut*. 2001. № 49. P. 843–846.
45. Laukkarinen J., Sand J., Saaristo R., Salmi J., Turjanmaa V., Vehkalahti P. et al. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? // *Surgery*. 2003. P. 133. P. 288–293.
46. Völzke H., Robinson D. M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease // *World J Gastroenterol*. 2005. № 11. P. 5530–5534.
47. Evans P. R., Dowsett J. F., Bak Y. T., Chan Y. K., Kellow J. E. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome. The irritable sphincter // *Dig Dis Sci*. 1995. № 40. P. 1149–1156.
48. Bistriz L., Bain V. G. Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain // *World J Gastroenterol*. 2006. № 12. P. 3793–3802.
49. Hopman W. P., Rosenbusch G., Jansen J. B., Lamers C. B. Effect of increasing oral doses of loperamide on gallbladder motility in man // *Br J Clin Pharmacol*. 1990. № 29. P. 55–60.
50. Remington M., Fleming C. R., Malagelada J. R. Inhibition of postprandial pancreatic and biliary secretion by loperamide in patients with short bowel syndrome // *Gut*. 1982. № 23. P. 98–101.
51. Cotton P. B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // *JAMA*. 2014. № 311. P. 2101–2109.
52. Jacob L., Geenen J. E., Catalano M. F., Geenen D. J. Prevention of pancreatitis in patients with idiopathic recurrent pancreatitis: a prospective nonblinded randomized study using endoscopic stents // *Endoscopy*. 2001. № 33. P. 559–562.
53. Coté G. A., Imperiale T. F., Schmidt S. E., Fogel E., Lehman G., McHenry L. et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis // *Gastroenterology*. 2012. № 143. P. 1502–1509.
54. Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis // *Endoscopy*. 2011. № 43. P. 202–207.
55. Khuroo M. S., Zargar S. A., Yattoo G. N. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial // *Br J Clin Pharmacol*. 1992. № 33. P. 477–485.
56. Sand J., Nordback I., Koskinen M., Matikainen M., Lindholm T. S. Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia // *Am J Gastroenterol*. 1993. № 88. P. 530–535.
57. Nakeeb A. Sphincter of Oddi dysfunction: how is it diagnosed? How is it classified? How do we treat it medically, endoscopically, and surgically? // *J Gastrointest Surg*. 2013. № 17. P. 1557–1558.
58. Santhosh S., Mittal B. R., Arun S., Sood A., Bhattacharya A., Kochhar R. Quantitative cholecystigraphy with fatty meal in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction and acalculous cholecystopathy // *Indian J Gastroenterol*. 2012. № 31. P. 186–190.
59. Pasricha P. J., Miskovsky E. P., Kallou A. N. Intraspincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction // *Gut*. 1994. № 35. P. 1319–1321.
60. Staritz M., Poralla T., Ewe K., Meyer zum Büschenfelde K. H. Effect of glyceryl trinitrate on the sphincter of Oddi motility and baseline pressure // *Gut*. 1985. № 26. P. 194–197.
61. Brandstätter G., Schinzel S., Wurzer H. Influence of spasmolytic analgesics on motility of sphincter of Oddi // *Dig Dis Sci*. 1996. № 41. P. 1814–1818.
62. Тронская Н. С., Попова Т. С. Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта // *Кл. гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008. № 1 (4). С. 294–297.
63. Bitar K. N., Makhlof G. M. Selective presence of opiate receptors on intestinal circular muscle cells // *Life Sci*. 1985. Vol. 37. № 16. P. 1545–1550.
64. Allescher H. D., Ahmad S., Kostka P. et al. Distribution of opioid receptors in canine small intestine: implications for function // *Am J Physiol*. 1989. Vol. 256. № 6 (Pt 1). P. G966–G974.
65. CredibleMeds. AZCERT.org. Available at: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>. Accessed 1 June 2015.
66. Харченко Н. В., Коруля И. А., Харченко В. В., Червак И. И. Синдром раздраженного кишечника. Современные подходы к диагностике и лечению. // *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 2. С. 56–60.
67. Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazzari E. S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology*. 2016. № 150. P. 1420–1429.
68. Barthet M., Bouvier M., Pecout C., Berdah S., Viviani X., Mambrini P., Abou E., Salducci J., Grimaud J. C. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain // *Aliment Pharmacol Ther*. 1998. Jul. № 12 (7). P. 647–652.
69. Vitton V., Delpy R., Gasmi M., Lesavre N., Abou-Berdugo E., Desjeux A., Grimaud J. C., Barthet M. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008. № 20. P. 15–21.
70. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.-M., Gasmi M., Grimaud J.-C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? // *World J Gastroenterol*. 2012. Apr 14. № 18 (14). P. 1610–1615.
71. Li C., Qian W., Hou X. Effect of four medications associated with gastrointestinal motility on Oddi sphincter in the rabbit // *Pancreatol*. 2009. № 9 (5). P. 615–620.
72. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения // *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3. С. 61–72.
73. Минюшкин О. И. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему // *Медицинский совет*. 2015. № 17. С. 88–96.
74. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Каграманова А. В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // *Лечащий Врач*. 2014. № 2. С. 56–60.

Эффективность масляной кислоты и инулина у больных синдромом раздраженного кишечника: результаты многоцентрового исследования

С. В. Левченко*, ¹, кандидат медицинских наук

И. А. Комиссаренко*, доктор медицинских наук

А. А. Голохвастова**

Е. В. Мороз***, кандидат медицинских наук

Л. Н. Павлова****

Л. И. Лесняк[#]

Т. М. Назаркина^{##}

Ю. В. Сергеева^{###}

Н. Э. Белянская^{####}, кандидат медицинских наук

А. М. Фазылзянов[&]

Л. И. Володавчик^{&&}

О. Ю. Мишерина^{&&&}

Е. Н. Борисова^{&&&&}

Д. А. Титов[@]

В. С. Петракова^{@@}, кандидат медицинских наук

Н. Л. Гигилева^{@@@}

Т. Е. Раменская^{@@@@}

* ФБГОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

** ФГБУ НМИЦ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

*** ФГКУ ГВКГ им. Н. Н. Бурденко Минобороны России, Москва

**** Семейная медицинская клиника «Детство плюс», Зеленоград

[#] «Медицинская клиника В. Морозова», Зеленоград

^{##} ГБУЗ ГП № 201 филиал № 2, Зеленоград

^{###} МБУЗ ГБ № 2, Королев

^{####} МЦ «Звезда», Казань

[&] МЦ «Будь здоров», Казань

^{&&} МЦ «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

^{&&&} ГАУЗ ЯО ПК № 2 КБ № 9, Ярославль

^{&&&&} ГБУЗ ЯО ГБ им. Н. А. Семашко, Ярославль

[@] ООО «Городская больница № 41», Екатеринбург

^{@@} ООО «КЛДЦ», Томск

^{@@@} КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск

^{@@@@} МБУЗ «Городская поликлиника № 11», Краснодар

Резюме. В статье приведены результаты многоцентрового постмаркетингового рандомизированного проспективного сравнительного исследования по изучению эффективности препарата масляной кислоты и инулина у больных с различными вариантами синдрома раздраженного кишечника в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, висцеральная гиперчувствительность, диарея, бутират.

Abstract. The article presents the results of multicenter post-marketing randomized comparative prospective study of the efficacy of butyric acid and inulin in patients with different types of irritable bowel syndrome in the complex therapy.

Keywords: irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, diarrhea, butyrate.

Интерес к синдрому раздраженного кишечника (СРК) не снижается на протяжении десятков

лет, поскольку данное состояние является самой распространенной формой функциональных заболеваний кишечника [1], опережая другие клинические варианты: функциональный запор, функциональную диарею, функциональный метеоризм и неспецифические

функциональные расстройства кишечника.

В развитых странах распространенность СРК достигает 20%, затрагивая самый активный трудоспособный возраст 25–50 лет [2]. Обилие и разнообразие жалоб и клинических форм

¹ Контактная информация:
sv_levchenko@list.ru



заболевания, динамика клинических симптомов у одного больного на протяжении нескольких лет наблюдения требуют большого количества лекарственных препаратов, а также дорогостоящих и не всегда обоснованных диагностических исследований и госпитализации. В результате прямые и косвенные затраты на больных СРК в развитых странах достигают миллиарда долларов [3, 4]. Снижение качества жизни при отсутствии тяжелой соматической патологии ведет к низкой работоспособности и частым пропускам работы, при этом более низкие показатели качества жизни отмечены у женщин и пациентов пожилого и старческого возраста с длительным анамнезом заболевания [5, 6].

Согласно Римским критериям IV [7] диагноз СРК устанавливается по клиническим симптомам: наличие болевого абдоминального синдрома, связанного с изменениями частоты и консистенции стула, проявляющимися преобладанием диареи (СРК-Д), либо запора (СРК-З), либо чередованием запора и диареи — смешанный тип СРК (СРК-С). Основным патофизиологическим механизмом в формировании клинических проявлений СРК является нарушение нейрогуморальной регуляции в системе «головной мозг — кишечник» [8–10], сопровождающееся висцеральной гиперсенситивностью и моторными нарушениями кишечника [11]. Публикации последнего десятилетия демонстрируют признаки воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника (low-grade inflammation) в виде гиперплазии

энтерохромаффинных клеток с гиперпродукцией панкреатического пептида YY, серотонина и других биологически активных веществ и инфильтрацией слизистой оболочки кишки иммункомпетентными клетками: макрофагами, плазмочитами, лимфоцитами [12, 13]. Эти процессы одновременно протекают с качественными и количественными изменениями кишечной микрофлоры [14–17], что ставит новые вопросы о разграничении функциональной и органической патологии и побуждает искать новые патофизиологически обоснованные подходы к лечению.

Одной из таких возможностей патогенетического лечения СРК с несколькими точками приложения является применение масляной кислоты в дополнение к стандартной симптоматической терапии. Масляная кислота (бутират) — короткоцепочечная жирная кислота (КЦЖК), естественный метаболит, синтезируемый нормальной сахаролитической микрофлорой толстой кишки. Бутират не только является основным источником энергии для кишечного эпителия, но и регулирует пролиферацию и дифференцировку колоноцитов, водно-электролитный баланс кишечника, обладает противовоспалительным действием, снижает висцеральную гиперчувствительность [18] (рис. 1).

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали значительное достоверное снижение количества бактерий, образующих масляную кислоту (бутират), у пациентов с СРК с диареей и СРК смешанного типа, что соотно-

силось с большей выраженностью клинических симптомов у этих больных — абдоминальной боли и диареи [19].

В связи с этим применение препарата масляной кислоты (Закофальк) при СРК представляется перспективным и может повысить эффективность стандартной симптоматической терапии.

Цели исследования

Целью настоящего исследования было оценить безопасность и эффективность препарата масляной кислоты и инулина Закофальк у больных с различными вариантами СРК в составе комплексной терапии.

Материал и методы исследования

По единому протоколу исследования в различных медицинских центрах 10 городов Российской Федерации (Москва, Зеленоград, Королев, Казань, Санкт-Петербург, Ярославль, Екатеринбург, Томск, Красноярск, Краснодар) проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование по изучению эффективности препарата масляной кислоты и инулина Закофальк у больных СРК.

В исследование включались пациенты в возрасте старше 18 лет с жалобами на боль в животе, связанную с дефекацией и ассоциированную с изменением частоты и/или формы стула (критерии СРК согласно Римским критериям IV [7]).

Критерии исключения: немотивированное похудание, гематоктезия, ночные симптомы, наличие симптомов менее 3 месяцев до включения в исследование, органические заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, билиарная патология), тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, онкологические заболевания.

На первом этапе исследования у амбулаторных больных проводился сбор анамнеза, оценка состояния. Выполнялись необходимые диагностические мероприятия (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови). При заполнении индивидуальной регистрационной карты больному разъяснялись правила ведения дневника. Оценка стула осуществлялась больным по Бристольской шкале, оценка абдоминального болевого синдрома и метеоризма — по 11-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10. Базовое лечение назначалось в зависимости от варианта СРК: миотропные спазмолитики и средства для восстановления частоты и характера

стула. Миоспазмолитики (тримебутин 600 мг в сутки или дюспаталин 400 мг в сутки) отменялись после купирования болевого синдрома (не менее 7 дней без боли). У больных СРК с преобладанием диареи допускался разовый прием 2 мг лоперамида. Больным с СРК с преобладанием запоров рекомендовали прием Мукофалька (от 2 до 6 пакетиков в сутки в зависимости от тяжести запора).

В основной группе наблюдения на 30 дней исследования в дозе 3 таблетки в сутки за 20–30 мин до еды назначался Закофальк NMX — комбинированный препарат масляной кислоты и пребиотика инулина с постепенным высвобождением активных веществ в толстой кишке.

Каждый пациент, помимо ежедневного заполнения дневника наблюдения с отметкой о боли (да/нет), метеоризма (да/нет), количества дефекаций за день и характера стула по Бристольской шкале, один раз в неделю оценивал интенсивность боли в животе и метеоризма по 11-балльной ВАШ.

Проведено лечение 198 больных, три анкеты отбракованы из-за несоответствия протоколу исследования (в исследование не включены).

Средний возраст $36,7 \pm 6,9$ года. Среди пациентов преобладали женщины — 135, мужчины — 63, что соответствует общемировым тенденциям [20, 21] (рис. 2).

Пациенты распределялись следующим образом: СРК-Д — 102 человека, СРК-З — 64 человека, СРК-С — 32 человека (рис. 3).

Группу контроля составили 86 пациентов с СРК. Группы сопоставимы по гендерному и возрастному составу (табл. 1).

Статистическая обработка данных

Для сравнения групп по количественным признакам применялся метод описательной и непараметрической статистики — U-критерий Манна–Уитни, соотношение межгрупповой и внутригрупповой дисперсий определялось при помощи F-критерия Фишера. Полученные результаты оценивались как статистически достоверные при значениях $p < 0,05$.

Результаты

У 42,9% больных СРК основной группы (85 пациентов) стул нормализовался в среднем на $6,8 \pm 1,7$ дня, болевой синдром уменьшился в среднем до 3 раз в неделю на 4–5 день.

Число пациентов с купированным к моменту завершения исследования абдоминальным болевым синдромом

Таблица 1
Гендерный и возрастной состав основной группы наблюдения и контрольной группы

	Основная группа	Контрольная группа
Мужчины, человек	63 (31,8%)	26 (30,3%)
Женщины, человек	135 (68,2%)	60 (69,7%)
Средний возраст, годы	$36,7 \pm 6,9$	$35,1 \pm 7,4$
СРК-Д, человек	102	45
СРК-З, человек	64	27
СРК-С, человек	32	14

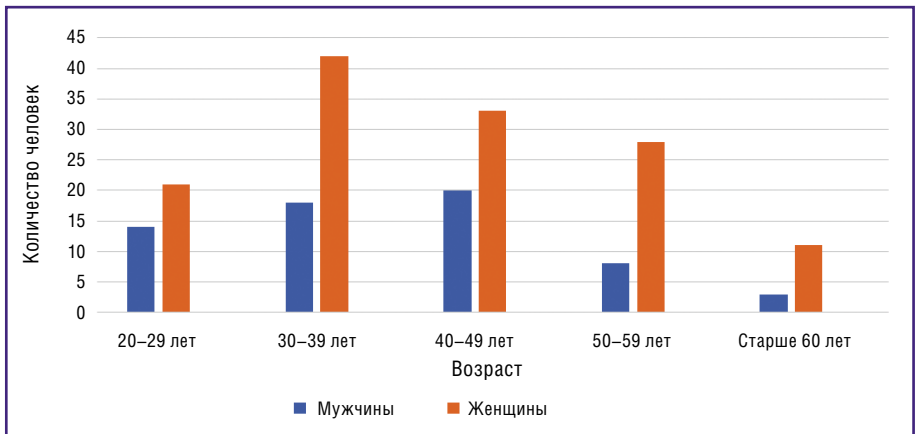


Рис. 2. Распределение пациентов с СРК основной группы по полу и возрасту

мом вне зависимости от варианта СРК в основной группе составило 160 человек (80,8%) против 38 человек (44,2%) в контрольной группе (рис. 4).

При оценке выраженности абдоминального болевого синдрома по 11-балльной ВАШ получены достоверные различия в группах наблюдения и контроля: снижение суммарной балльности с $6,0 \pm 2,4$ балла до $2,8 \pm 0,4$ у больных на фоне приема Закофалька и с $6,4 \pm 1,8$ до $4,1 \pm 0,2$ балла в контрольной группе (рис. 5).

Таким образом, в отношении полного купирования боли при СРК Закофальк демонстрирует дополнительный (синергический) эффект к спазмолитикам у 36,6% пациентов, что соотносится с данными, полученными в других исследованиях [18].

На момент окончания исследования полную удовлетворенность от лечения отметили 139 больных (70,2%), принимавших Закофальк, частичную удовлетворенность — 57 пациентов (28,8%), неудовлетворенность — 2 человека (1%). В группе контроля эти показатели были 42 (48,8%), 37 (43%) и 7 (8,2%) пациентов соответственно.

Нежелательных лекарственных реакций не отмечено ни у одного больного.

Отсутствие эффекта констатировано у 1 больной, 49 лет, с жалобами на неоформленный стул в количестве 23–26 раз

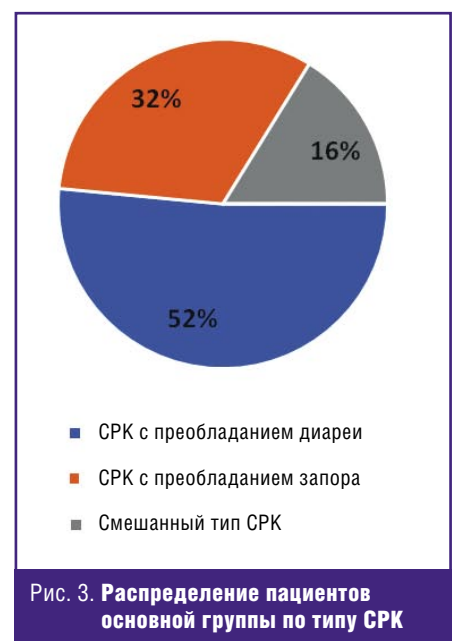


Рис. 3. Распределение пациентов основной группы по типу СРК

в сут. На фоне 4-недельного приема Закофалька число дефекаций в сутки значимо не изменилось, что потребовало дифференциального диагноза СРК прежде всего с глютенчувствительной целиакией и микроскопическим колитом (коллагеновым или лимфоцитарным).

Дальнейшая оценка изменения балльных параметров и сравнение их с соответствующей подгруппой контроля велась отдельно для подгрупп СРК-Д, СРК-З и СРК-С.

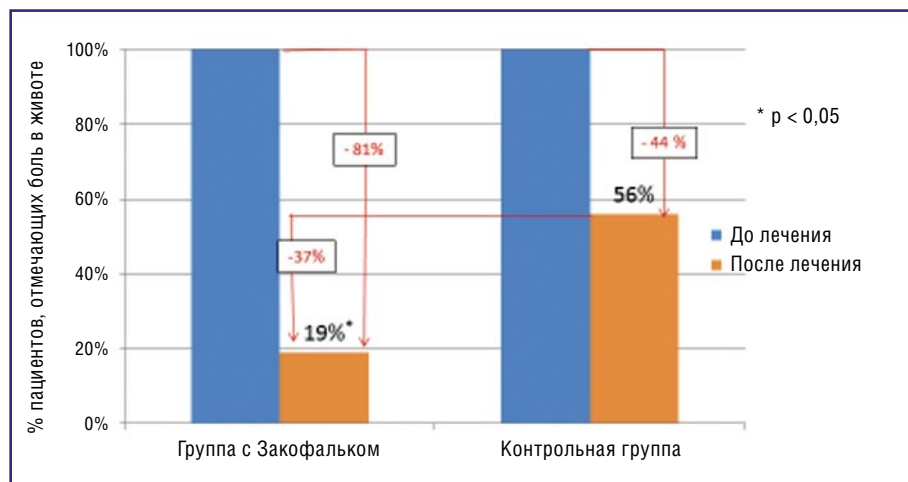


Рис. 4. Динамика полного купирования боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

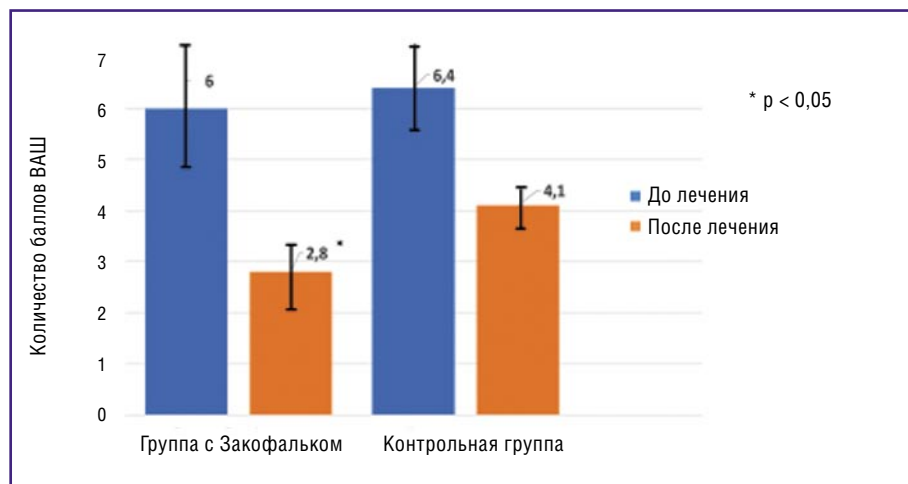


Рис. 5. Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

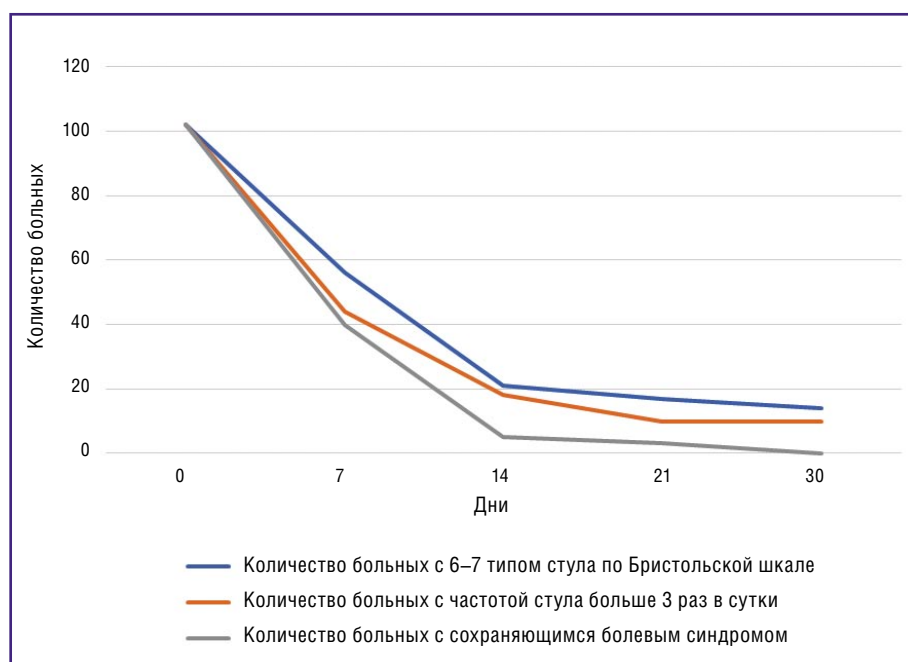


Рис. 6. Динамика изменения частоты симптомов на фоне лечения Закофальком у больных СРК с преобладанием диареи

В группе СРК с преобладанием диареи (рис. 6) (102 человека) к 7-му дню стул нормализовался у 46 (45,1%). Диарея (стул более 3 раз в сутки) сохранялась у 44 пациентов, а болевой синдром — у 40. К концу 2-й недели число пациентов с сохраняющейся диареей сократилось в два раза (до 18 пациентов), минимальное количество больных отметило сохраняющийся болевой синдром (5 человек), который купировался у них или был отмечен как незначительный к 4-й неделе лечения.

Динамика изменения среднебалльных показателей болевого абдоминального синдрома и изменения стула представлена в табл. 2.

Изменение частоты симптомов у больных СРК с преобладанием запоров (рис. 7) характеризовалось несколько отсроченным эффектом, и к 14-му дню лечения симптомы сохранялись более чем у трети больных.

При сравнении динамики показателей ВАШ боли (табл. 3) достоверные изменения получены только к завершению исследования.

Таким образом, достоверные изменения, заключающиеся в снижении интенсивности болевого абдоминального синдрома (в баллах), нормализации стула (снижение числа дефекаций в сутки и изменение типа стула по Бристольской шкале), выявлены только в подгруппе больных СРК-Д, принимающих Закофальк. В двух других подгруппах (СРК-З и СРК-С) достоверные изменения были получены для абдоминального болевого синдрома к 4-й неделе лечения (табл. 3, 4). Схожие результаты были и в других отечественных исследованиях [22, 23].

Акцентируя внимание на сроках, когда в ежедневнике впервые фиксировались изменения, у больных СРК с диареей частота стула и его характеристики по Бристольской шкале менялись в среднем с 5–6 типа до 3–4 начиная с 6–7 дня, окончательно устанавливаясь на 12–14 дни ($6,2 \pm 1,8$ дня и $13,9 \pm 0,7$ дня соответственно). Удовлетворение от лечения (в баллах) возрастало с 10–14 дня, боль купировалась с 7–8 дня, количество потребляемого лоперамида снижалось с 3–4 дня (в среднем $3,7 \pm 1,1$) с полной отменой с 8–10 дня (в среднем $8,1 \pm 0,9$). Среднее время повышения удовлетворенности от лечения у больных с запорами — 14–18 (в среднем $16,4 \pm 1,4$), частота дефекаций в неделю менялась с 9–10 дня (в среднем $9,7 \pm 2,2$). Можно сделать заключение, что терапевтический эффект Закофалька быстрее проявляется в группе больных СРК-Д.

Таблица 2

Динамика показателей ВАШ боли и Бристольской шкалы у больных СРК с преобладанием диареи (ANOVA Repeated Measures)

Симптом	Боль в животе		Количество дефекаций в сутки		Стул по Бристольской шкале	
	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
1-я неделя	6,1 ± 1,7	5,9 ± 1,9	5,1 ± 0,4	4,9 ± 0,7	6,8 ± 0,1	6,8 ± 0,2
2-я неделя	5,2 ± 1,6	5,4 ± 1,1	3,9 ± 0,9	3,8 ± 1,4	5,2 ± 0,9	6,1 ± 0,8
3-я неделя	3,3 ± 0,4*	4,7 ± 1,3	3,1 ± 1,1	3,2 ± 1,8	5,1 ± 0,3	5,4 ± 1,6
4-я неделя	3,1 ± 0,8*	4,6 ± 0,56	2,3 ± 0,7*	3,6 ± 1,2	4,9 ± 0,9*	5,7 ± 0,3

Примечание. * $p < 0,05$ достоверно относительно 1-й недели.

Таблица 3

Динамика показателей ВАШ боли и Бристольской шкалы у больных СРК с преобладанием запоров (ANOVA Repeated Measures)

Симптом	Боль в животе		Количество дефекаций в сутки		Стул по Бристольской шкале	
	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
1-я неделя	4,5 ± 1,1	4,1 ± 1,8	0,9 ± 1,1	1,1 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,4
2-я неделя	4,0 ± 1,9	3,4 ± 2,1	1,0 ± 1,7	1,2 ± 1,9	1,6 ± 0,9	1,4 ± 1,1
3-я неделя	2,9 ± 0,7	3,0 ± 1,6	1,4 ± 1,2	1,2 ± 1,1	1,6 ± 1,1	2,4 ± 1,6
4-я неделя	2,6 ± 0,4*	3,0 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,6 ± 0,7	2,9 ± 0,7	2,8 ± 0,4

Примечание. * $p < 0,05$ достоверно относительно 1-й недели.

Таблица 4

Динамика показателей ВАШ боли и Бристольской шкалы у больных СРК смешанного варианта (ANOVA Repeated Measures)

Симптом	Боль в животе		Количество дефекаций в сутки		Стул по Бристольской шкале	
	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
1-я неделя	5,7 ± 1,2	5,6 ± 1,5	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,6	4,2 ± 1,2	4,2 ± 0,6
2-я неделя	4,8 ± 1,0	4,4 ± 1,8	1,9 ± 0,5	1,2 ± 0,7	3,2 ± 0,85	4,0 ± 1,16
3-я неделя	3,7 ± 0,8	4,0 ± 1,1	1,0 ± 0,5	2,2 ± 1,0	3,9 ± 0,7	3,4 ± 0,98
4-я неделя	3,0 ± 0,6*	3,7 ± 1,47	1,1 ± 0,4	1,6 ± 1,1	3,5 ± 0,9	3,8 ± 0,5

Примечание. * $p < 0,05$ достоверно относительно 1-й недели.

Обсуждение

Результаты исследований последних лет значительно расширили наши представления о патофизиологических механизмах СРК. В качестве первичного патофизиологического механизма развития этого функционального расстройства вне зависимости от вида СРК рассматривается висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ), выраженность которой напрямую коррелирует с тяжестью клинических проявлений и обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли и моторных нарушений кишечника при СРК. Причиной ВГЧ является нарушение механизма передачи болевого сигнала от кишечника в центральную нервную систему с повышением частоты сигнала, усилением его при прохождении через спинной мозг и снижением порогов висцеральной чувствительности на уровне таламуса, лимбической системы, коры головного мозга. Механизм формирования ВГЧ при СРК сложен. Каждое его звено (от патологической реакции стенки кишки в ответ на растяжение или минимальное воспаление до аномальной центральной обработки сигнала) играет важную роль и вносит свой вклад в возникновение обязательного клинического симптома СРК — абдоминальной боли, а также связанно-

го с ней расстройства моторики кишки. Поэтому на современном этапе понимания патофизиологии СРК для достижения успеха в лечении этих пациентов необходимо воздействовать и на ВГЧ, и на спазм мышечной стенки кишки. На сегодняшний день арсенал лекарственных средств,

снижающих ВГЧ при СРК, крайне ограничен. Спазмолитические препараты, расслабляя стенку кишки, не оказывают влияние на феномен ВГЧ. Согласно данным метаанализов, эффективность спазмолитиков для купирования болевого синдрома при СРК составляет

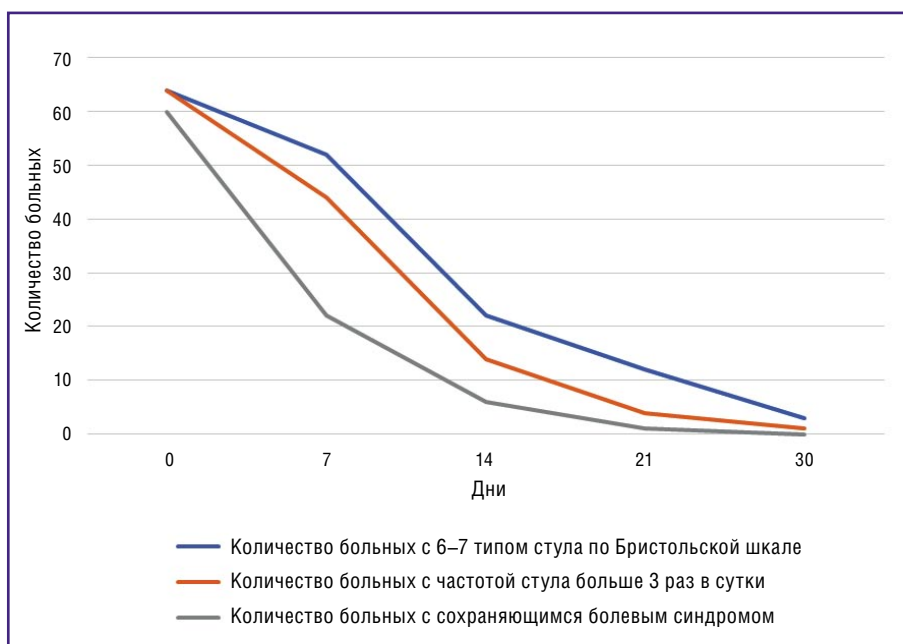


Рис. 7. Динамика изменения частоты симптомов на фоне лечения Закофальком у больных СРК с преобладанием запора

Таблица 5

Применение Закофалька при СРК в зависимости от клинической ситуации

Пациент с СРК	1-я линия	2-я линия
Терапия только спазмолитиками неэффективна/недостаточно эффективна (нет полного купирования боли)	Спазмолитики	Спазмолитики + Закофальк
Пациент жалуется на выраженную, по его ощущениям, боль	Спазмолитики + Закофальк	Месалазин (гранулы Салофальк), трициклические антидепрессанты
Независимо от интенсивности для более быстрого (к концу 1–2 недели терапии) купирования боли	Спазмолитики + Закофальк	Месалазин (гранулы Салофальк), трициклические антидепрессанты

Нет эффекта

53–61% [24]. Исследования, посвященные воздействию спазмолитиков на ВГЧ, ограничиваются экспериментальными работами на животных (альверина цитрат, отилония бромид, тримебутина малеат). В отечественном исследовании было показано, что холинолитики, блокаторы натриевых и кальциевых каналов уменьшают ВГЧ у больных с различными клиническими вариантами СРК с эффективностью не более 61% [25]. Поэтому по-прежнему актуален поиск эффективных лекарственных препаратов для больных СРК. В связи с этим заслуживают внимание публикации последних лет, свидетельствующие об эффективности масляной кислоты и инулина в купировании абдоминального болевого синдрома у больных с различными формами СРК [18, 22, 23, 26]. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность масляной кислоты в снижении ВГЧ как основного механизма возникновения абдоминальной боли. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin [32] было изучено изменение висцеральной чувствительности у здоровых добровольцев при ректальном введении им масляной кислоты. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась висцеральная чувствительность. Масляная кислота запатентована в странах Евросоюза как «медикаментозное средство для снижения висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК». Перспективность применения масляной кислоты при СРК подтверждается экспертами IV Римских критериев, указывающими, что «несколько исследований подтверждают влияние КЦЖК на нервные рецепторы кишки у пациентов с функциональными нарушениями

кишечника. Было показано снижение абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении бутирата натрия, который предположительно снижает гиперчувствительность кишечных механорецепторов и изменяет высвобождение нейромедиаторов, что приводит к снижению давления в просвете и/или перистальтики кишки. В других исследованиях выявлены высокие уровни уксусной и пропионовой кислоты, при этом высокий уровень уксусной кислоты был ассоциирован с большей частотой симптомов СРК» [33].

Таким образом, воздействие на разные компоненты формирования боли (спазмолитик устраняет спазм кишки, Закофальк снижает ВГЧ) позволяет значительно повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов с СРК, что и продемонстрировало наше исследование.

Масляная кислота играет ключевую роль в процессах водно-электролитного обмена и, являясь стимулятором абсорбции излишков воды и электролитов в просвете толстой кишки, оказывает антидиарейное действие у пациентов с СРК с преобладанием диареи и с функциональной диареей, снижая потребность в приеме лоперамида.

Основываясь на результатах нашего, а также предыдущих исследований, можно сформулировать два подхода к применению Закофалька у пациентов с СРК: в качестве препарата второй линии, добавляя его к спазмолитикам при недостаточной их эффективности (отсутствие полного купирования боли), либо сразу начинать лечение Закофальком в комбинации со спазмолитиками. Второй подход наиболее целесообразен при выраженной по ощущениям пациентов боли (4–10 баллов по ВАШ), для достижения более быстрого купирования (к концу 1–2 недели лечения) боли и при диарейном типе СРК (табл. 5) [18].

Заключение

Комплексный препарат масляной кислоты Закофальк NMХ высокоэффективен при назначении больным СРК всех форм, поскольку его включение в алгоритм лечения повышает эффективность терапии боли без увеличения доз миоспазмолитиков. У больных СРК с преобладанием диареи Закофальк NMХ наиболее эффективен, так как купирует болевой синдром и нормализует стул уже ко второй неделе лечения. ■

Литература

1. Lovell R. M., Ford A. C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Jul; 10 (7): 712–721.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029. Epub 2012 Mar 15.
2. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // Clin. Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 71–80.
3. Horwitz B., Fisher R. The irritable bowel syndrome // N. Engl. J. Med. 2001; 344, 1846–1850.
4. Inadomi J. M., Fennerty M. B., Bjorkman D. The economic impact of irritable syndrome // Aliment Pharmacol. Ther. 2003; 18, 671–682.
5. Маев И. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Черемушкина Н. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV // Consilium medicum. 2016, № 8, vol. 18, с. 79–85.
6. Tang Y. R., Yang W. W., Liang M. L., Xu X. Y., Wang M. F., Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2012; 18 (48): 7175–7183.
7. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // Gastroenterology. 2016; 150: 1393–1407.
8. Mayer E. A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes // Ann. Rev. Med. 2011. Vol. 62. P. 381–396.
9. Koloski N. A., Jones M., Kalantar J. et al. The brain-gut pathways in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study // Gut. 2012. Vol. 61. P. 1284–1290.
10. Stasi C., Rosselli M., Bellini M. et al. Altered neuro-endocrine-immune pathways in irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model // J. Gastroenterol. 2012. Vol. 47. P. 1177–1185.
11. Kanazawa M., Palsson O. S., Thiwan S. I. et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 2550–2561.
12. Ford A. C., Talley N. J. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. P. 421–431.
13. Scully P., McKernan D. P., Keohane J., Groeger D., Shanahan F., Dinan T. G., Quigley E. M. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel

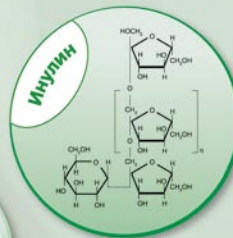
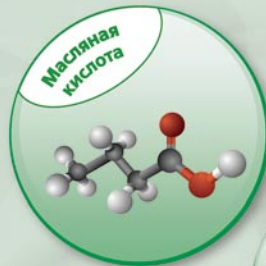
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

- syndrome and extra intestinal comorbidity // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. 105. 2235–2243
14. *Arumugam M.* et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature.* 2011. Vol. 473 (7346). P. 174–80.
 15. *Greer J. B., O'Keefe S. J.* Microbial induction of immunity, inflammation and cancer // *Front. Physiol.* 2011. Vol. 1. P. 168.
 16. *Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N.* et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. 427–77.
 17. *Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M.* et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium // *Nature.* 2010. Vol. 464. P. 59–65.
 18. *Ардатская М.Д., Тончий Т.Б.* Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика. М.: Прима-Принт, 2017. 63 с.
 19. *Pozuelo M.* et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // *Sci. Rep.* 2015, 5, 12693. DOI: 10.1038/srep12693.
 20. *Lovell R. M., Ford A. C.* Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (7): 991–10–00.
 21. *Ford A. C., Vandvik P. O.* Irritable bowel syndrome // *BMJ Clin Evid.* 2015, Jul 30, pii: 0410. PMID: 26226510.
 22. *Маев И. В., Оганесян Т. С., Баркова Т. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Кривобородова Н. А., Черемушкина Н. В.* Комбинированная терапия синдрома раздраженного кишечника: контроль моторики, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2015, № 5, с. 40–46.
 23. *Нижевич А., Королева Е., Астрелина Е., Алягин В.* Масляная кислота и инулин в комплексном лечении абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника // *Врач.* 2015, № 10, 35–39.
 24. *Ford A. C., Talley N. J., Spiegel B. M.* et al. Effect of fiber, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // *BMJ.* 2008, Now, 337. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.a2313>.
 25. *Макачук П. А.* Сравнительная оценка эффективности спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника. Дис. к.м.н. М., 2007. 40 с.
 26. *Павленко В. В., Павленко А., Халиф И.* Масляная кислота в комбинированной терапии синдрома раздраженного кишечника // *Врач.* 2016, 3; 45–48.
 27. *Shulman R. J., Jarrett M. E., Cain K. C.* et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol.* 2014. DOI: 10.1007/s00535–013–0919–6.
 28. *Ford A. C., Talley N. J.* Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review // *J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46. P. 421–431.
 29. *Malinen E., Rinttilä T., Kajander K.* et al. Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 373–82.
 30. *Parkes G. C., Rayment N. B., Hudspeth B. N.* et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* 2012. Vol. 24. P. 31–39.
 31. *Ohland C., MacNaughton K.* Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function // *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2010. Vol. 298. P. 807–819.
 32. *Vanhoutvin S. A., Troost F. J., Kilkens T. O., Lindsey P. J., Hamer H. M., Jonkers D. M., Venema K., Brummer R. J.* The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // *Neurogastroenterol Motil.* 2009, Sep; 21 (9): 952–e 76.
 33. *Giovanni Barbara* et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterology.* 2016; 150: 1305–1318.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного последипломного образования» МЗ РФ
Кафедра педиатрии



14

МАР'18

X Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

Здание Правительства Москва,
Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ⁺
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru

Реклама 16+

Вздутие живота и газообразование: современные возможности лечения

Л. И. Буторова*, ¹, кандидат медицинских наук

Н. Г. Кадникова**

М. А. Осадчук*, доктор медицинских наук, профессор

Т. Э. Плавник***

Г. М. Токмулина*, кандидат медицинских наук

* ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ЦКБВЛ ФМБА «Голубое», Голубое

*** ГБУЗ ГП № 195 ДЗМ, Москва

Резюме. Вздутие живота является субъективным ощущением избыточного газообразования и отхождения газов. Чаще отмечается у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. В лечении расстройств с повышенным газообразованием может быть применено ферментативное средство, содержащее альфа-галактозидазу. Альфа-галактозидаза обеспечивает отсутствующую в организме человека ферментативную активность, предотвращая поступление сложных сахаров в толстый кишечник в нерасщепленном виде.

Ключевые слова: функциональные расстройства, желудочно-кишечный тракт, вздутие живота, метеоризм, альфа-галактозидаза.

Abstract. Bloating is a subjective feeling of excessive gas formation and passage of gasses. It is more common in patients with gastrointestinal disorders. For therapy of disorders involving excessive gas formation, fermentative nutraceutical containing alpha-galactosidase can be applied. Alpha-galactosidase provides fermentative activity which is absent in human body, and prevents entrance of complex sugars to the large intestine in non-split form.

Keywords: functional disorders, gastrointestinal tract, bloating, wind, alpha-galactosidase.

Вздутие живота — очень частый и весьма неприятный симптом, который заставляет человека страдать даже больше, чем от боли в животе. Вздутие живота относится к газ-ассоциированным симптомам. Ощущение избыточного количества газа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) чаще всего связано с повышенным напряжением стенки полого органа и может быть следствием как фактического избыточного образования (и/или нарушения выведения газов из ЖКТ), так и результатом высокой висцеральной чувствительности.

Субъективное ощущение вздутия (входит в симптомокомплекс синдрома метеоризма) обычно сопровождается тягостными объективными проявлениями: увеличением окружности живота, громким урчанием (борборигмами), внезапным выходом газов через рот (отрыжками), в сопровождении специфических звуковых проявлений, неконтролируемым выделением дурно пахнущих газов (флатуленцией). Все эти симптомы вызывают психологический дискомфорт, чувство стыда и вины, негативно сказываются на психическом статусе, приводя к беспокойству, тревоге, депрессии, фобическим настроениям. Если вздутие живота и ассоциированные с ним проблемы приобретают персистирующий характер, нарушаются обычный образ жизни человека, семейные и общественные взаимоотношения, снижается качество жизни, суживаются диапазоны социальной и поведенческой активности. Как правило, газ-ассоциированные симптомы усугубляются в периоды

психоэмоционального напряжения, при смене климатических и временных поясов, изменении характера питания.

Симптом вздутия живота не имеет возрастных рамок [1] и относится к числу наиболее распространенных, наблюдается более чем у 85% больных гастроэнтерологического профиля [2]. Среди пациентов с функциональным расстройством ЖКТ (ФРЖКТ) вздутие живота отмечается примерно у 24–97% больных и, кроме того, весьма часто возникает у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), заболеваниями поджелудочной железы и желчного пузыря, предменструальным синдромом, нарушением кишечной моторики. Больные, страдающие синдромом раздраженного кишечника (СРК) с вздутием живота, чаще обращаются к врачу, и влияние их болезни на качество жизни более выражено, чем влияние СРК без вздутия живота [3].

Вздутие живота эпизодически встречается практически у всех людей и, как правило, четко связано с особенностями питания, т. е. употреблением продуктов с высоким газообразующим потенциалом. Так, по результатам популяционного исследования, проведенного в нашей стране среди практически здорового контингента респондентов, было установлено, что за последнюю неделю признаки метеоризма отмечали — 28%, за последний месяц — 44%, за последний год — 62% опрошенных [4].

Распространенность функционального вздутия живота у взрослых в США колеблется от 6% до 31%, в среднем суммарная оценка распространенности составляет 15,9%, у женщин чаще (19,2%), чем у мужчин (10,5%) [5].

Высокая вариабельность показателя распространенности вздутия живота связана, во-первых, с различным восприятием

¹ Контактная информация:
ludmilabutorova@mail.ru

Таблица 1

Римские критерии IV функционального абдоминального вздутия/растяжения

Диагностические критерии функционального абдоминального вздутия/растяжения должны включать оба из следующих

- Повторное вздутие и/или растяжение, возникающее по крайней мере 1 день в неделю, преобладающее над другими симптомами*
- Недостаточно критериев для диагноза синдрома раздраженного кишечника, функционального запора, функциональной диареи или постпрандиального дистресс-синдрома

Примечание. Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой.

** Может присутствовать легкая боль, связанная со вздутием живота, а также минимальные нарушения двигательной функции кишечника.*

Таблица 2

Современные возможности лечения вздутия живота

Основные лечебные воздействия

1. Изменение рациона (диета с низким содержанием короткоцепочных углеводов)
2. Альфа-галактозидаза (Орликс)
3. Умеренная физическая нагрузка
4. Пробиотики
5. Прокинетики (Тримедат)
6. Антидепрессанты
7. Неабсорбируемые антибиотики
8. Антифлатуленты

термина. Пациенты и врачи по-разному трактуют содержание этого понятия (как вариант субъективного ощущения полноты и раздувания живота; появления твердости и напряжения передней брюшной стенки; избыточного образования и отхождения газов; и как объективное увеличение обхвата живота, и, наконец, как проявление любых других диспепсических жалоб). Во-вторых, некоторые пациенты, страдающие от вздутия живота, в течение длительного времени не обращаются за медицинской помощью, в частности, из-за морально-этических комплексов, сопровождающих избыточное образование газов в кишечнике, напротив, другая часть людей игнорирует эти симптомы, считая их малозначимыми для общего здоровья. Все это не только затрудняет эпидемиологическую оценку синдрома, но и не позволяет сформулировать диагностические критерии, удобные для клинической практики и объективной оценки эффективности лекарственной терапии.

В новой редакции Римских критериев IV функциональное абдоминальное вздутие/растяжение живота по-прежнему составляет часть большой группы функциональных гастроинтестинальных расстройств взаимодействия ЖКТ — ЦНС (табл. 1) и рассматривается как диагноз *per se* у больных, которые не отвечают Римским критериям в рамках других ФРЖКТ, хотя допускается возможность и легкой боли в животе, и/или минимальных нарушений дефекации.

Эксперты Римских критериев IV функциональное абдоминальное вздутие и растяжение живота предлагают объединять в одно понятие, хотя подчеркивают, что эти симптомы могут наблюдаться изолированно, не коррелировать между собой и иметь разные патофизиологические механизмы развития [6].

Функциональное вздутие отличается от других случаев растяжения живота своим суточным ритмом: в типичных случаях увеличивается после приема пищи (обычно после употребления определенных, так называемых проблемных продуктов) и в течение дня и уменьшается или исчезает ночью. Проблемные пищевые продукты включают в себя сахара, а точнее олиго- и полисахариды, которые в неизменном виде попадают в толстую кишку, где они ферментируются сбраживающими и протеолитическими микроорганизмами. Этот процесс

сопровождается выделением газа. Избыточное восприятие кишечных газов формирует симптоматику заболевания [7].

К ключевым моментам в концептуальном понимании патогенеза функционального абдоминального вздутия/растяжения относятся висцеральная гиперчувствительность, газообразование в толстой кишке и изменение моторики ЖКТ. Механизмы, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, подстегиваются настороженным ожиданием предполагаемых неприятных событий. В дизрегуляции оси «головной мозг — кишечник» имеют значение генетическая предрасположенность, факторы внешней среды, хронический стресс, нарушения кишечной микрофлоры [8].

В настоящее время в качестве основных причин функционального вздутия рассматриваются: висцеральная гиперчувствительность, толстокишечная ферментация, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и изменение метаболического потенциала микробиоты толстой кишки, нарушение кишечного транзита и ректальной эвакуации газа [9].

Изучение патофизиологических механизмов развития симптома функционального абдоминального растяжения, благодаря инновациям в диагностике, включая абдоминальную индукционную плетизмографию (которая дает возможность измерять растяжение живота), позволяет рассматривать в качестве основного предиктора формирования этого признака аномальный висцеросоматический рефлекс с участием диафрагмы и мышц передней брюшной стенки. Механизм этого рефлекса пока не известен. В исследованиях показано, что толстокишечная ферментация, сниженная ректальная чувствительность, нарушенный кишечный транзит могут способствовать абдоминальному растяжению у некоторых пациентов [9, 10].

Диагноз функционального вздутия должен устанавливаться с неременной опорой на 3 ключевые позиции: 1) анамнез и клиническая картина; 2) тщательный физикальный осмотр; 3) исключение симптомов тревоги с проведением минимального необходимого набора лабораторных и инструментальных тестов [11].

Несмотря на значительную распространенность функционального вздутия/растяжения живота четко разработанных алгоритмов лечения этой патологии нет. Список методов эффективного лечения вздутия и растяжения живота весьма ограничен (табл. 2).

Уменьшить симптоматику, связанную с вздутием живота, могут некоторые изменения рациона, например, отказ от газированных напитков и продуктов питания, которым свойственно вызывать повышенное газообразование. Положительно влияет также исключение из рациона плохо перевариваемых и усваиваемых короткоцепочных углеводов (ферментируемых углеводов; олиго-, ди- и моносахаридов; полиолов), то есть вздутие уменьшается при соблюдении диеты, исключающей попадание в толстую кишку интенсивно ферментируемых субстратов, таких как продукты из пшеницы; фрукты, богатые фруктозой (например, яблоки, груши); овощи, содержащие фруктаны (лук, спаржа и др.); продукты, содержащие раффинозу (например, бобовые, свекла), сорбитол (жевательная резинка без сахара) [3].

Помогает предотвратить вздутие живота, вызванное употреблением в пищу проблемных продуктов, прием во время еды альфа-галактозидазы (Орликс, биологически активная добавка к пище). Альфа-галактозидаза обеспечивает отсутствующую в организме человека ферментативную активность, расщепляя олигосахариды до более простых, легко усвояемых форм. В результате применения Орликса происходит снижение сумм сбраживаемых субстратов, поступающих в толстую

кишку, и предотвращается перепроизводство газа, связанного с питанием [12, 13].

Кроме того, некоторое улучшение стоит ждать и от умеренной физической активности, облегчающей опорожнение кишечника и транспорт газов.

Уменьшает выраженность вздутия и растяжения живота прием прокинетики. Прокинетики, ускоряя кишечный транзит, способствуют продвижению по кишке газа и его выведению наружу [14]. Однако прокинетики (лубипростон и линаклотид), рекомендуемые экспертами Римских критериев IV, для лечения вздутия живота в нашей стране не зарегистрированы. Из имеющихся на российском фармацевтическом рынке лекарственных препаратов к универсальным регуляторам моторики ЖКТ относится тримебутин (Тримедат). Тримебутин является агонистом опиатных рецепторов, его модулирующее влияние на моторику желудочно-кишечного тракта и обезболивающий эффект связаны с неспецифическим воздействием на все классы периферических опиатных рецепторов: μ , κ и δ . Тримебутин стимулирует эвакуаторную функцию желудка, нормализует моторику кишечника и транзит газов, снижает висцеральную чувствительность, способствует купированию ощущения вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гипокинетических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. В терапии метеоризма показано курсовое назначение препарата Тримедат по 200 мг три раза в сутки за 30 мин до еды в течение 30 и более дней [15].

В настоящее время продолжается изучение роли нарушений бактериальной флоры кишечника в возникновении ФРЖКТ. Так, было установлено, что имеются некоторые видовые различия в микробиоме здоровых людей и пациентов с вздутием живота. Это спровоцировало проведение многочисленных клинических исследований с целью изучения эффективности антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков при метеоризме. В моделях на животных показано, что уменьшить висцеральную чувствительность способны два пробиотика: *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacterium acidophilus*.

При лечении расстройств, связанных с повышенным содержанием газа в ЖКТ, традиционно применяют антифлатуленты, или пеногасители. Препаратом, уменьшающим пенообразование в просвете кишечника, является симетикон, представляющий собой высокомолекулярный полимер на основе кремния — диметилсилоксан с добавлением диоксида кремния. Симетикон по механизму действия относится к поверхностно-активным веществам, уменьшающим поверхностное натяжение пузырьков газа в химусе и слизи в просвете кишечника, приводя к их разрыву. При этом происходит процесс коалесценции — слияния газовых пузырьков и разрушение пены, вследствие чего свободный газ получает возможность всасываться через слизистую оболочку кишки или эвакуироваться вместе с кишечным содержимым. Доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности симптомов. Основное применение пеногасителей в клинической практике — симптоматическое лечение различных заболеваний ЖКТ, сопровождающихся избыточным образованием газов [2].

Известно, что антидепрессанты модулируют висцеральную чувствительность, их часто рекомендуют больным с ФРЖКТ, однако на сегодняшний день по результатам клинических исследований впечатления об их эффективности окончательно не определены [3].

В итоге приходится констатировать, что вздутие и растяжение живота трудно поддаются лечению. Как только исключена связь этих симптомов с органическими забо-

леваниями, акцент разумно поставить на функциональной природе этих состояний, а в лечении целесообразно обратить внимание в первую очередь на реализацию диеты и прием биологически активной добавки к пище Орликс.

Активным компонентом Орликса является природный фермент — альфа-галактозидаза (продуцент — бактерия *Aspergillus niger*). В 1 таблетке содержится 5 мг (соответствует 150 единицам) альфа-галактозидазы. Не содержит ГМО, лактозы, молочных белков, красителей, ароматизаторов и консервантов.

С целью изучения эффективности и переносимости средства Орликс у пациентов с функциональным вздутием/растяжением живота на базе городских поликлиник г. Москвы было проведено открытое нерандомизированное, плацебо-неконтролируемое, многоцентровое исследование.

Задачи клинического исследования:

1. Изучение возможности коррекции газ-ассоциированных симптомов после приема проблемных пищевых продуктов у пациентов с функциональным вздутием/растяжением живота при употреблении во время еды средства Орликс.
2. Оценка переносимости средства Орликс и его влияние на качество жизни.

Проблемные пищевые продукты:

- фасоль все виды (белая, красная, коричневая и их варианты);
- чечевица — все виды;
- все виды капусты (белая, красная);
- кольраби и брюссельская капуста;
- цветная капуста и брокколи;
- салаты всех видов;
- лук, чеснок;
- морковь, петрушка;
- мука и мучные изделия (особенно из непросеянной муки);
- фисташки и кунжут;
- соевые бобы и соевые продукты (соевое молоко, тофу).

Дизайн исследования

В исследовании участвовали 55 пациентов с жалобами на метеоризм (вздутие живота, отрыжки, повышенное отхождение газов, ощущение перенаполнения живота, увеличение окружности живота), связанный исключительно с употреблением проблемных пищевых продуктов, после исключения всех других возможных причин газ-ассоциированных симптомов. Пациенты обследовались по единому плану (общеклинический анализ крови, мочи, кала, биохимическое исследование крови, эзогастроудоденоскопия, колонофиброскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости). По завершении исследования всем пациентам проводилось повторное исследование общеклинического и биохимического анализов крови.

Средняя продолжительность жалоб у больных, включенных в исследование, составляла 3,5 года. Соотношение мужчин и женщин 20:35. Средний возраст $38 \pm 5,5$ лет.

Обязательным условием включения пациента в исследование был отказ от применения каких-либо антифлатулентных препаратов и продолжение приема проблемных (газообразующих) продуктов в обычном объеме.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали биологически активную добавку к пище Орликс с первой порцией проблемной пищи в дозе 2—4 таблетки в течение 2 месяцев.

Оценка эффективности Орликса проводилась на основании субъективной оценки пациентом проявлений метеоризма в начале исследования, а затем при 1-м и 2-м контрольных исследованиях (по истечении соответственно одного и двух месяцев лечения) по степени выраженности симптоматики:

Таблица 3

Общая субъективная оценка степени выраженности газ-ассоциированных симптомов на фоне приема средства Орликс при употреблении проблемных продуктов

Степень выраженности газ-ассоциированных симптомов	1-й контроль (через 30 дней лечения), n = 55	2-й контроль (через 60 дней лечения), n = 55
1-я	28 (50,9%)	32 (58,2%)
2-я	19 (34,6%)	17 (30,9%)
3-я	6 (10,9%)	5 (9,1%)
4-я	2 (3,6%)	1 (1,8%)

Таблица 4

Оценка состояния пациентов на фоне приема средства Орликс в зависимости от наличия и степени выраженности газ-ассоциированных симптомов

Группы пациентов	2-й контроль (через 60 дней лечения), n = 55	
	Количество пациентов	%
Отличное	32	58,2
Очень хорошее	17	30,9
Умеренное	5	9,1
Без изменений	1	1,8

Таблица 5

Динамика антропометрических параметров у больных с функциональным вздутием живота на фоне лечения средством Орликс

Показатель (среднее значение)	До лечения		После лечения	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Масса тела, кг	75,5	72,5	75,0	71,5
Окружность живота, см	84,2	78,8	83,5	77,5

Таблица 6

Статистическая оценка дозировки средства Орликс

Количество таблеток	На начало исследования	1-й визит	2-й визит
2 таблетки	32 (58,2%)	26 (47,3%)	26 (47,3%)
3 таблетки	23 (41,8%)	28 (50,9%)	28 (50,9%)
4 таблетки	0%	1 (1,8%)	1 (1,8%)

1-я степень — все газ-ассоциированные симптомы полностью устранены, 2-я степень — легкие симптомы метеоризма, не беспокоящие пациента в повседневной жизни, 3-я степень — наблюдается улучшение, но в легкой форме газ-ассоциированные симптомы сохраняются, 4-я степень — очень небольшое или отсутствие улучшения.

В рамках общей оценки эффективности приема Орликса через 2 месяца его применения, исходя из субъективной оценки степени выраженности симптомов метеоризма, пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — отличное — улучшение симптомов на 100% (соответствует оценке 1-й степени), 2-я группа — очень хорошее — улучшение симптомов на 50–80% (соответствует оценке 2-й степени), 3-я группа — умеренное — улучшение симптомов на 30–50% (соответствует оценке 3-й степени), 4-я группа — нет изменений — 0–30% (соответствует оценке 4-й степени). Все статистические данные исследования основаны на субъективной оценке пациентами проявлений газ-ассоциированных симптомов после употребления проблемных пищевых продуктов.

Эффективность и безопасность приема Орликса анализировалась также на основании данных опросника SF-36 для оценки качества жизни.

Исследование антропометрических показателей (масса тела и окружность живота) проводилось перед началом лечения и по его завершении.

Результаты исследования

Субъективно уже при первом контрольном обследовании 28 (50,9%) пациентов отметили полное устранение развития симптомов метеоризма после употребления проблемных продуктов на фоне приема средства Орликс во время еды, через 2 месяца лечения количество пациентов с отличной эффективностью Орликса увеличилось до 32 (58,2%).

Сохранялись легкие симптомы метеоризма, не беспокоящие пациента в повседневной жизни у 19 (34,6%) пациентов в конце первого месяца лечения, в последующем двое из них констатировали практически полное исчезновение газ-ассоциированных симптомов (при увеличении разовой дозы Орликса до 3 таблеток).

Обращает внимание, что количество пациентов, сообщивших, что, несмотря на прием средства Орликс, у них в легкой форме газ-ассоциированные симптомы сохранялись, не зависело от длительности лечения: 6 (10,9%) человек при 1-м контроле и 5 (9,1%) по завершении наблюдения. У одного пациента из этой группы полное купирование вздутия живота наступило при увеличении разовой дозы Орликса до 3 таблеток.

Только 2 (3,6%) пациента отметили отсутствие улучшения в течение первого месяца лечения. Одному пациенту была увеличена доза Орликса до 3 таблеток на прием при употреблении проблемных продуктов, и на этом фоне он отметил значительное улучшение. У другого пациента увеличение дозы Орликса до 4 таблеток на прием привело лишь к незначительному облегчению симптомов.

Таким образом, субъективное улучшение, несмотря на продолжение приема обычных количеств проблемных продуктов, при употреблении во время еды средства Орликс выявлено у 98,2% пациентов (табл. 3), причем все они отмечали быстрое начало действия биологически активной добавки к пище при соблюдении режима приема Орликса с первыми порциями пищи.

Общая оценка эффекта Орликса через 2 месяца его применения, исходя из субъективной оценки пациентом степени выраженности симптомов метеоризма, представлена в табл. 4. Отличный эффект зарегистрирован у 32 (58,2%) больных, очень хороший эффект у 17 (30,9%), умеренное улучшение симптомов отметили 5 (9,1%) человек. Лишь один пациент из всех, участвующих в исследовании, сообщил об очень небольшом улучшении симптомов метеоризма.

Вместе с тем у больных отмечено не только субъективное улучшение, при исследовании динамики антропометрических параметров выявлена тенденция к снижению окружности живота, больше выраженная у женщин при сохранении неизменной массы тела (табл. 5).

При анализе изменений качества жизни по нозологически-неспецифическому опроснику SF-36 на фоне лечения Орликсом также была выявлена положительная динамика: имело место значимое улучшение качества жизни практически по всем показателям как физического, так и психического функционирования. Средний показатель физического функционирования (PF) увеличился с $85,1 \pm 6,4$ до $92,2 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$); ролевого физического функционирования (RP) — с $51,3 \pm 5,1$ до $85,2 \pm 2,3$ балла ($p < 0,05$); показатель общего состояния здоровья (GH) повысился с $48,9 \pm 8,4$ до $61,21 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$). Показатели психологического компонента здоровья изменились следующим образом: жизнеспособность (VT): $54,6 \pm 6,3$ и $78,2 \pm 4,9$ балла ($p < 0,05$); социальное функционирование (SF) — $47,6 \pm 11,2$

Таблица 7

Динамика основных биохимических показателей крови

Биохимический показатель крови (среднее значение)	На начало исследования (среднее значение)	По завершении исследования (среднее значение)
Глюкоза (N 4,0–6,1 ммоль/л)	4,9 ± 1,5	5,0 ± 0,75
АЛТ (N 7–41 МЕ/л)	25 ± 1,8	24 ± 1,2
Билирубин общий (N 3,4–18,8 мкмоль/л)	9,0 ± 1,7	8,5 ± 1,2

Таблица 8

Газообразующие олигосахариды

Олигосахариды	Химическая структура	Биологическая роль
Мелибиоза	Дисахарид, состоящий из D-галактозы и D-фруктозы	Содержится в мальве, кофейных бобах, картофеле, капусте всех видов и в других растениях
Раффиноза	Трисахарид, состоящий из остатков D-галактозы, D-глюкозы и D-фруктозы	Резервный углевод растений. Содержится в сахарном тростнике, свекле
Стахиоза	Тетрасахарид, состоящий из двух остатков галактозы, одного глюкозы и одного фруктозы	Содержится в бобовых культурах (фасоль, соя, клевер), в винограде

и $68,8 \pm 5,3$ балла ($p < 0,05$); ролевое эмоциональное функционирование (RE) — $58,8 \pm 8,4$ и $70,2 \pm 3,1$ балла ($p < 0,05$).

В рамках субъективной оценки была статистически оценена дозировка Орликса. В начале клинического исследования была назначена дозировка 2 таблетки 32 (58,2%) пациентам, 3 таблетки 23 (41,8%) пациентам, дозировка 4 таблетки не назначалась. При первом контроле 6 пациентам с 3-й степенью выраженности газ-ассоциированных симптомов дозировка Орликса была увеличена до 3 таблеток и 1 пациенту, не отметившему улучшения симптоматики, доза средства была увеличена до 4 таблеток. Однако увеличение дозировки существенно на субъективном ощущении выраженности симптомов метеоризма не сказалось. Таким образом, было установлено, что дозировка средства Орликс в меньшей степени коррелирует с выраженностью газ-ассоциированных симптомов, а больше зависит от объема съедаемой пищи, обычно достаточно принимать 2–3 таблетки во время нормального обеда (табл. 6).

Динамики основных параметров общеклинического и биохимического анализов крови (АЛТ, билирубина, глюкозы) в сторону ухудшения не прослежено (табл. 7).

Все больные за время приема Орликса отметили хорошую переносимость, нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Обсуждение

В исследовании участвовали пациенты с функциональным вздутием/растяжением живота. Все они отмечали связь возникновения газ-ассоциированных симптомов с употреблением проблемных продуктов, таких как бобы, чечевица, все виды капусты, а также кольраби, брокколи, салаты всех видов, репчатый лук, чеснок, морковь, петрушка, мучные продукты из цельной пшеницы, фисташки и семена кунжута, соя и соевые продукты. Объединяет эти продукты большое содержание олигосахаридов (мелибиоза, раффиноза, стахиоза, вербаскоза), образованных галактозой и фруктозой, в различных соотношениях (табл. 8), поскольку их много содержится в сое, их еще называют «соевые олигосахариды».



ПОМОГАЕТ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ВЗДУТИЯ ЖИВОТА

- Содержит пищеварительный фермент альфа-галактозидазу, который расщепляет олигосахариды, содержащиеся в овощах, фруктах, бобовых и цельных злаках до моносахаридов
- Способствует усвоению газообразующих продуктов
- Помогает предотвратить вздутие живота, вызванное употреблением в пищу продуктов, вызывающих метеоризм

Рекомендуется принимать Орликс с первыми порциями пищи:

Легкий перекус Завтрак, обед или ужин Застолье

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, дети до 14 лет.

Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015

Организация-импортер и организация, уполномоченная изготовителем принимать претензии от потребителей: АО «Валента Фарм», Российская Федерация, 141101, Московская обл., г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2, тел.: +7 (495) 933-48-62

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама

Галакто́за (от греческого корня γάλακτι-, «молоко») — один из простых сахаров, моносахарид из группы гексоз. D-галактоза широко распространена в природе, входит в состав олигосахаридов (мелибиозы, раффинозы, стахиозы), некоторых гликозидов, растительных и бактериальных полисахаридов (камедей, слизей, галактанов, пектиновых веществ, гемицеллюлоз), в организме животных и человека — в состав лактозы, группоспецифических полисахаридов, цереброзидов, кератосульфата и др. Фруктоза (фруктовый сахар), $C_6H_{12}O_6$ — моносахарид, изомер глюкозы. В свободном виде фруктоза присутствует почти во всех сладких плодах, а также составляет до 80% меда, в качестве моносахаридного звена входит в состав сахарозы и лактулозы.

Соевые олигосахариды широко используются в пищевой промышленности (безалкогольные напитки, конфеты, пирожные, промышленно приготовленные пшеничные продукты, молочные продукты, сухое молоко для младенцев и так далее), они входят в состав многих фармацевтических препаратов.

Но пищеварительные ферменты человека не способны расщеплять химическую связь между двумя молекулами галактозы, поэтому эти олигосахариды не абсорбируются в тонкой кишке, а гидролизуются ферментами микробов толстой кишки (обладающих набором ферментов, утилизирующих соевые сахара) с образованием органических кислот и большого количества газов: H_2 , CH_4 , CO_2 (отсюда и название продуктов, содержащих такие олигосахариды, — газообразующие, или проблемные).

В результате исследований удалось выделить уникальный бактериальный фермент — α -галактозидазу, которая гидролизует галактозидазные соединения, расщепляя олигосахариды до простых углеводов без образования газов. Такие ферменты обнаружены у бактерий *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Streptomyces avermitilis*.

Альфа-галактозидазы (син. мелибиазы) обладают «экзоактивностью», т. е. они отщепляют терминальные нередуцирующиеся остатки альфа-D-галактозы от молекулы олигосахарида, гидролизуя сложные сахара до моносахаров: глюкозы и галактозы, которые всасываются клетками слизистой оболочки кишечника и используются в организме в качестве источника энергии.

Применение в питании фермента альфа-галактозидазы обеспечивает отсутствующую в организме человека ферментативную активность, ограничивая поступление олигосахаридов в толстый кишечник в нерасщепленном виде, где они подвергаются анаэробному бактериальному гидролизу с образованием газов.

При добавлении этого фермента в виде биологически активной добавки к пище Орликс мы выявили его эффект в группе из 55 человек как отличный у 58,2%, как очень хороший у 30,9%. Таким образом, сообщаемое пациентами улучшение после приема Орликса произошло у подавляющего большинства пациентов (89,1%).

При анализе изменений качества жизни по опроснику SF-36 на фоне монотерапии Орликсом выявлено значимое улучшение качества жизни по показателям как физического, так и психологического функционирования.

Все больные за время приема Орликса отметили его хорошую переносимость.

Заключение

У пациентов с функциональным вздутием живота прием биологически активной добавки к пище Орликс (активная субстанция альфа-галактозидаза) обеспечивает высокую эффективность в купировании газ-ассоциированных симптомов, улучшает качество жизни. Рекомендуемая дозировка Орликс

по 2–3 таблетки во время еды с первыми порциями пищи при употреблении газообразующих продуктов. Важно отметить, что начало действия Орликса мгновенное, метеоризм при съедании проблемных продуктов не возникает. Дозировка зависит от объема съедаемых проблемных продуктов, на средние объемы пищи обычно достаточно 2–3 таблеток. В дальнейшем пациент может сам определить для себя оптимальную дозу.

Орликс безопасен в использовании и может быть рекомендован здоровым людям при употреблении газ-продуцирующих продуктов.

Уменьшение образования газа в кишечнике может представлять эффективную терапевтическую стратегию для предупреждения развития и/или усиления газ-ассоциированных симптомов, при любом заболевании желудочно-кишечного тракта (функциональном или органическом), когда их причина, по крайней мере частично, связана с гиперобразованием газа. ■

Литература

1. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Хавкин А. И. и др. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М.: РГМУ, 2005. 36 с.
2. Буторова Л. И., Коломоец А. Н., Тарасова Е. С. Синдром избыточного газообразования в кишечнике: клиническое значение и принципы терапии // Трудный пациент. 2005.
3. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Практический подход на основании клинического опыта / Под ред. Б. Е. Лэйси, М. Д. Кроуэлла, Д. К. ДиБайза. Пер. с англ. под ред. С. В. Демичева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 352 с.
4. Синдром метеоризма в терапевтической практике: оптимизация подходов к лечению: учебно-методическое пособие / Под ред. Ю. П. Успенского. СПб: ИнформМед, 2010. 63 с.
5. Sandler R. S., Stewart W. F., Liberman J. N., Ricci J. A., Zorich N. L. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact // Dig DisSci. 2000; 45: 1166–1171.
6. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV // Gastroenterology. 2016; 150: 1262–1279.
7. Agrawal A., Houghton L. A., Lea R. et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: The role of visceral sensation // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. P. 1882–1889.
8. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012, 303: 775–785.
9. Lewis M. J., Reilly B., Houghton L. A. et al. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome // Gut. 2001; 48: 216–220.
10. Houghton L. A., Lea R., Agrawal A. et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit // Gastroenterology. 2006; 131: 1003–1010.
11. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. М., 2016. 160 с.
12. Орликс®. Инструкция по применению.
13. Экспертное заключение ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора № 10–2 ФЦ/2098 от 28.05.2015 г.
14. Cadarella M., Serra J., Azpinoz F. et al. Prokinetic effect in patients with intestinal gas retention // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. P. 1748–1755.
15. Ивашкин В. Т., Полуэктова Е. А., Реухам Д. В. и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования) // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (4): 15–23.
16. Posserud I., Stotser P. O., Bjornsson E. S. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS // Gut. 2007. Vol. 56. P. 802–808.

Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе

О. А. Громова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
И. Ю. Торшин**, кандидат физико-математических наук
В. А. Максимов***, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО ИвГМА, Иваново

** ФГБУ ФИЦ ИУ РАН, Москва

*** ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Резюме. Алюминия магния гидроксид сульфат 5:10:31:2 (магалдрат) используется как антацид, нейтрализующий избыток соляной кислоты в желудке. При совместном применении с силоксановым полимером симетиконом, магалдрат проявляет минимум побочных эффектов (в частности, не приводит к повышенному газообразованию) на фоне выраженного цитопротекторного действия на слизистую оболочку желудка.

Ключевые слова: алюминия магния гидроксид сульфат, магалдрат, симетикон, гастрит, гастродуоденит.

Abstract. Aluminium magnesium hydroxide sulfate 5:10:31:2 (magaldrate) is used as an antacid which neutralizes excess of hydrochloric acid in the stomach. In joint application with siloxane polymer of simethicon, magaldrate shows minimum of side effects (in particular, does not cause high gassing) against the background of increased cytoprotective effect on the gastric mucous membrane.

Keywords: aluminium magnesium hydroxide sulphate, magaldrate, simethicon, gastritis, gastroduodenitis.

Магалдрат (алюминия магния гидроксид сульфат со стехиометрией 5:10:31:2) соответствует формуле $Al_5Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2 \cdot xH_2O$ и представляет собой белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде и в спирте, но растворимый в разбавленных минеральных кислотах, таких как соляная кислота желудка. Как показано далее, эти фармакохимические характеристики магалдрата существенно влияют на его фармакокинетические и фармакодинамические свойства.

В целом магалдрат нейтрализует свободную соляную кислоту желудка, не вызывая вторичной гиперсекреции желудочного сока, оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие, связывает желчные кислоты, благодаря чему уменьшается воздействие повреждающих факторов на слизистую обо-

лочку желудка [1, 2]. Магалдрат также эффективен при терапии язв двенадцатиперстной кишки [3].

По сравнению с антацидами на основе гидроксидов алюминия/магния (которые представляют собой смесь различных веществ с обширной вариацией состава), магалдрат является не смесью веществ, а специфическим веществом с выраженными антацидными свойствами. Более того, магалдрат эффективно адсорбирует желчные кислоты [4, 5]. Магалдрат адсорбирует избыточные количества пепсина и гастрина, агрессивных по отношению к слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме этого, магалдрат адсорбирует желчные кислоты и их токсичные производные (лизолецитин и др.), попадающие в желудок при рефлюксе из двенадцатиперстной кишки. Избытки этих веществ оказывают эрозивное действие на слизистые оболочки, стимулируя развитие эзофагита, гастрита и язвенной болезни [6].

Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что наличие «быстрого» и «отсроченного» (долговременного) действия является важной фармакологической особенностью магалдрата. Быстрое действие магалдрата обусловлено его антацидными свойствами. При курсовом назначении магалдрат проявляет долговременные эффекты — адсорбирует желчные кислоты, проявляет антиоксидантный эффект, блокирует H_2 -рецепторы к гистамину, регулирует размер популяции антральных G-клеток и др. Исследования также указали на перспективность совместного применения магалдрата и противопептического агента симетикона.

Антацидные эффекты магалдрата

Магалдрат характеризуется более быстрым снижением внутрижелудочной кислотности по сравнению с антацидами на основе карбонатов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с уча-

¹ Контактная информация:
unesco.gromova@gmail.com

стием здоровых взрослых добровольцев проводились измерения внутрижелудочного pH при приеме различных антацидов: магалдрата (800 мг) и смеси карбоната кальция 680 мг и карбоната магния 80 мг (Ренни). Установлено статистически значимое увеличение pH в течение первых 5 мин для магалдрата (800 мг), но не для препарата Ренни [7].

Магалдрат является эффективным и безопасным антацидом для предотвращения кровотечений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов многопрофильного стационара. Платцебо-контролируемое исследование оценки влияния магалдрата (800 мг каждые 4 ч) на снижение тяжести кровотечения из верхних отделов ЖКТ проводили для последовательных пациентов, поступивших в общее отделение терапии ($n = 100$). Кровотечение из верхнего отдела ЖКТ отмечено у 11 из 48 пациентов, получавших плацебо, и только у 1 из 52 пациентов, получавших магалдрат ($p = 0,01$). Эндоскопическое обследование пациентов в группе плацебо показало наличие язвы желудка (2 случая) и множественных изъязвлений слизистой оболочки желудка (9 случаев). Умеренная и кратковременная диарея была отмечена у 2 пациентов из 52 принимавших магалдрат и являлась единственной неблагоприятной реакцией на препарат. Поэтому магалдрат рекомендуется в качестве профилактического средства при кровотечениях, вызванных стресс-индуцированной язвой [8].

Мультитаргетные эффекты магалдрата как основа цитопротекции слизистой желудка

Очевидно, что вызываемая антацидами нейтрализация соляной кислоты носит кратковременный характер и не дает устойчивого терапевтического эффекта. Напротив, регулярное подавление кислотности желудка может приводить к феномену «отдачи», т. е. к повышению синтеза соляной кислоты после отмены антацида. Магалдрат обладает способностью осреднять (уменьшать кислотность) содержимого желудка в строго определенном диапазоне pH 4–5. Это очень важно, т. к. именно в этом диапазоне pH практически вся избыточная фракция ионов H^+ связана, концентрация ионов H^+ , по сравнению с исходной концентрацией, сни-

жена на 2–3 порядка. Такой уровень снижения концентрации ионов H^+ вполне достаточен для существенного подавления протеазной активности желудочного сока. Известно, что подъем pH выше 6 нецелесообразен, т. к. провоцирует вторичную секрецию HCl (феномен «отдачи»). В отличие от антацидов на основе карбонатов, магалдрат не приводит к феномену «отдачи» и проявляет долговременные терапевтические эффекты. Например, клиническое исследование показало, что предварительная обработка магалдратом уменьшает раздражение желудка, вызванное теофилином [9, 10], что вряд ли можно объяснить исключительно антацидным действием магалдрата.

Было показано, что собственно антацидные свойства магалдрата не играют особой роли в цитопротекции слизистой желудка. В эксперименте нейтрализация антацидной способности магалдрата значительно увеличивала цитопротекторную активность магалдрата. При проведении эксперимента магалдрат подкисляли до pH = 2,5, чтобы полностью нейтрализовать его антацидный эффект. Затем такой «подкисленный магалдрат» тестировали в качестве защитного средства для слизистой оболочки. Оказалось, что «подкисленный магалдрат» в 8,2 раза более эффективно (по сравнению с исходным магалдратом) защищал слизистую желудка от ulcerогенного воздействия ацетилсалициловой кислоты. «Подкисленный магалдрат» тормозил развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне и высокой и низкой кислотности. При этом защитная активность подкисленного магалдрата не блокировалась предварительной обработкой слизистой оболочки индометацином [11]. Защитная активность магалдрата развивается, вероятно, вследствие образования катиона гексаакваалюминия [12], который потенциально проявляет свойства антагониста H_2 -рецепторов [13].

Таким образом, наблюдаемая в клинике эффективность магалдрата связана не столько с его антацидными свойствами, сколько с его мультитаргетной цитопротекторной активностью, обеспечивающей сохранение клеток слизистой ЖКТ. Мультитаргетность действия магалдрата подразумевает дополнение антацидного действия антиоксидантным, противовоспалительным, антигистаминным и другими эффектами.

Магалдрат проявляет антиоксидантный эффект. В модели язвы желудка, вызванной ацетилсалициловой кислотой и наложением лигатуры на пилорическую часть желудка, магалдрат вызывал значительное снижение индекса изъязвления язвы, общей кислотности и содержания белка. Магалдрат не вызывал достоверных изменений объема секреции желудочного сока, но вызывал значительное увеличение общего уровня углеводов и снижение перекисного окисления липидов [14].

Магалдрат стимулирует эндогенный синтез простагландина E2 (PGE2) в слизистой оболочке желудка *in vitro* и *in vivo*, что также способствует цитопротекции клеток слизистой оболочки желудка. PGE2 играет важную роль в ингибировании продуцирования желудочной кислоты и оказывает цитопротекторное действие. Магалдрат значительно стимулировал выделение PGE2 из суспензии изолированных желудочных клеток *in vitro*. Биопсия слизистой желудка, взятая у здоровых добровольцев, принимавших магалдрат, подтвердила достоверно более высокую секрецию PGE2 [15].

В эксперименте магалдрат проявляет противоязвенную и цитопротекторную активность. Так, магалдрат обеспечивал защиту от некротических поражений желудка крыс, вызванных этанолом (ED50 — эффективная доза вещества, которая вызывает необходимый терапевтический эффект у 50% обследованных, — 419 мг/кг), ацетилсалициловой кислотой (ED50 540 мг/кг), холодным стрессом (ED50 388 мг/кг), индометацином (ED50 281 мг/кг) или цистеамином (ED50 243 мг/кг). Цитопротекция, осуществляемая магалдратом, несколько снижалась при предварительной обработке этилмалеимидом (который нейтрализует эндогенные тиолы) или ингибитором циклооксигеназы-2 индометацином. Магалдрат не влиял на кровоток в слизистой желудка, но увеличивал секрецию слизи желудка [16].

Магалдрат проявляет умеренные свойства блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов. Сравнение эффектов магалдрата и оксиметидина (блокатора H_2 -рецепторов, подавляющего секрецию желудочной кислоты) на плотность антральных G- и D-клеток у здоровых добровольцев и пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки подтвердило явные долгосрочные эффекты. Так, через

четыре недели после приема магалдрата абnormally повышенная плотность антральных G-клеток (т. е. эндокринных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, секретирующих гастрин) снижалась у пациентов, регулярно использовавших препарат. При этом базовые уровни гастрина в сыворотке крови не изменялись, тогда как общий постпрандиальный ответ уровней гастрина сыворотки и концентрация антрального гастрина были достоверно ниже, чем до лечения [17, 18].

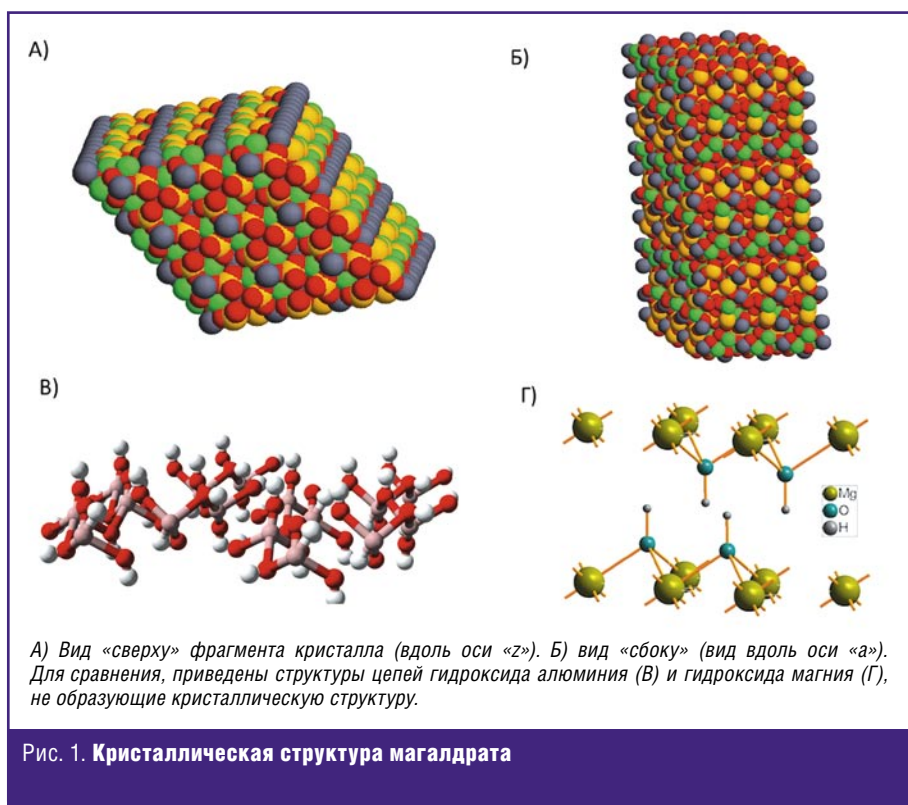
Эффективность магалдрата (10 мл геля через 1 час после завтрака, 10 мл после обеда и 20 мл перед сном, в течение 8 нед) для заживления язв двенадцатиперстной кишки сравнима с эффективностью блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов циметидина (800 мг/сут). Эндоскопический контроль показал, что через 8 недель лечения значение индекса заживления достигло 81% в группе принимавших магалдрат (88% в группе принимавших циметидин). Возраст, пол, наличие ночных болей в эпигастрии и потребление кофе не влияли на результаты лечения [19].

Магалдрат нейтрализует соли желчных кислот и их токсичные метаболиты, которые вызывают повреждение слизистой оболочки желудка. Например, рефлюкс желчи в желудок после операций на желудке повреждает слизистую оболочку желудка, что может потребовать повторного оперативного вмешательства. Оценка эффективности антацидов в нейтрализации солей желчных кислот показала, что магалдрат адсорбировал соли дигидрокси-желчных кислот, в то время как смеси $Al(OH)_3/Mg(OH)_2$ и другие антациды достаточно слабо адсорбировали соли желчных кислот [20].

Взаимодействие с другими лекарствами

Магалдрат тормозит всасывание ulcerогенного индометацина и других «агрессивных» нестероидных противовоспалительных средств, что снижает степень повреждения ими слизистой желудка. Например, при пероральном приеме магалдрата через 1 ч после введения индометацина у собак было отмечено значительное снижение концентрации индометацина в плазме и уменьшение площади под кривой (от $15,06 \pm 5,65$ до $9,52 \pm 3,69$ мкг/мл, $p < 0,05$) [21].

Сочетание магалдрата с ацетилсалициловой кислотой приводило



к снижению глубины повреждений слизистой желудка ($p < 0,05$, $n = 6$) по сравнению с таблетками, содержащими только ацетилсалициловую кислоту. При увеличении содержания магалдрата в таблетках ацетилсалициловой кислоты (100, 150, 200 мг магалдрата на 300 мг ацетилсалициловой кислоты) наблюдалось дозозависимое снижение ulcerогенного эффекта ацетилсалициловой кислоты [22].

Особенности состава и структуры магалдрата, определяющие его фармакокинетические и фармакодинамические свойства

В работе [23] был изучен состав различных антацидов, содержащих как алюминий, так и магний. Было обнаружено, что состав антацидов на основе гидроксидов алюминия/магния значительно варьирует, даже в пределах одного и того же антацидного препарата. Установлено, что альмагат* и альмагцит* (которые считаются оригинальными фармакологическими веществами) состоят в действительности из гидроталькита, гидросикарбоната магния и/или карбоната магния и аморфного гидроксида алюминия. Из исследованных антацидов

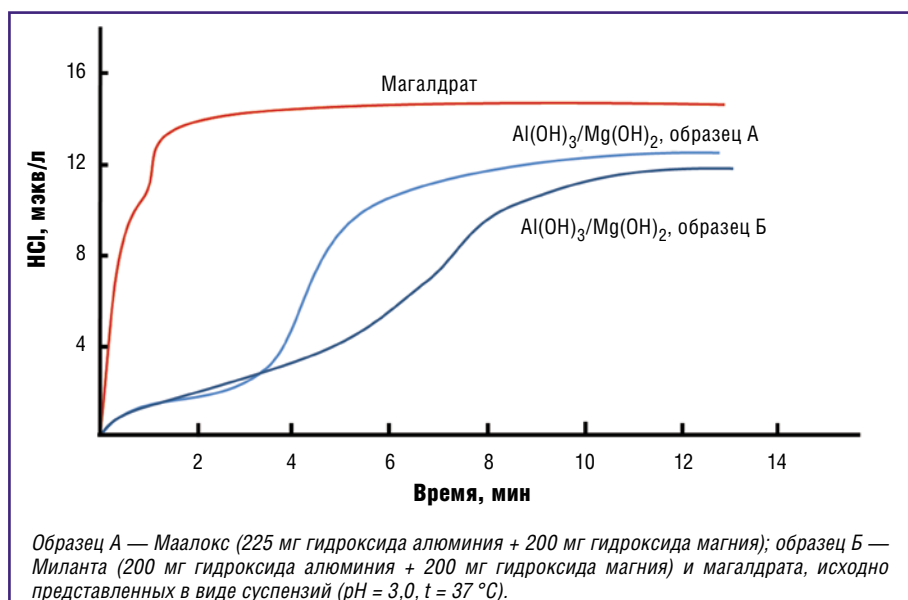
только образцы магалдрата содержали высокую долю основного вещества и незначительное количество аморфного гидроксида алюминия [23].

По сравнению с гидроксидами алюминия/магния, магалдрат проявляет меньшую токсичность, ассоциированную с поступлением алюминия. Алюминиевая токсичность возникает, как правило, у пациентов, имеющих дисфункцию почек. В выборке последовательных пациентов, получавших магалдрат, критические уровни алюминия в сыворотке (100 нг/мл) у пациентов без нарушений функции почек не отмечались [24].

Основным источником перегрузки организма пациента алюминием, наблюдаемым при проведении гемодиализа, является использование алюмосодержащих антацидов. В клиническом исследовании пациентов, проходящих гемодиализ ($n = 19$), участники принимали либо магалдрат, либо смесь гидроксидов алюминия/магния. После приема гидроксидов алюминия/магния уровни алюминия в крови были значительно более высокими ($p < 0,05$), тогда как при приеме магалдрата высоких показателей алюминия в крови не отмечалось [25].

Описанные выше результаты также важны и для пациентов с нормальной функцией почек, особенно в случаях неконтролируемого длительного лечения антацидами, богатыми алю-

* В РФ не зарегистрирован.

Рис. 2. Кривые титрования смесей $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$

минием. В частности, исследование пациентов с опухолями головного мозга и нормальной функцией почек, получавших антацидные препараты до хирургического вмешательства на головном мозге, показало, что более низкое накопление алюминия в тканях головного мозга отмечается именно при использовании магалдрата. В одной группе пациенты получали антацид с высоким содержанием алюминия (Маалокс-70) в течение 10 дней до операции; в другой группе пациенты получали препарат с низким содержанием алюминия (магалдрат). Анализ ткани головного мозга выявил в два раза более высокие уровни алюминия у пациентов, получавших гидроксиды алюминия/магния (Маалокс-70), по сравнению с пациентами, получавшими магалдрат. Таким образом, прием гидроксидов алюминия приводит к перегрузке мозговой ткани алюминием также и у пациентов с нормальной функцией почек [26].

Более низкая токсичность магалдрата может быть связана с тем, что это вещество формирует упорядоченную кристаллическую структуру (рис. 1), которая более устойчива к действию соляной кислоты желудочного сока, чем аморфные гидроксиды алюминия/магния, не образующие кристаллической структуры.

Исследования светорассеяния, которые позволяют измерить распределение размеров частиц в растворах, показали, что частицы магал-

драта и смесей гидроксидов алюминия/магния действительно ведут себя по-разному при растворении в соляной кислоте. Первоначально помещенные в раствор соляной кислоты кристаллические частицы магалдрата уменьшаются в размере, причем в зависимости от концентрации соляной кислоты. При этом происходит нейтрализация всего гидроксида магния из кристаллических частиц магалдрата. Затем размер частиц в растворе увеличивается до 2 мкм и остается стабильным [27].

В случае растворения смесей $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$ в соляной кислоте образуются частицы, состоящие из ядра гидроксида магния, окруженного оболочкой из гидроксида алюминия. Эти частицы демонстрируют медленную эрозию гидроксида алюминия с последующим полным распадом частиц и диссипацией ионов магния и алюминия в образующемся растворе [27]. Это формирует условие для всасывания ионов алюминия и впоследствии условие для формирования алюмотоксикоза. В то же время наличие у магалдрата упорядоченной кристаллической структуры обеспечивает важную фармакокинетическую особенность этого вещества: постепенной плавной секреции катиона гексаакваалюминия, потенциально проявляющего цитопротекторные свойства. Кристаллическая решетка магалдрата растворяется медленно и обеспечивает стабильно низкое высвобождение ионов алюминия и магния, осаждаю-

щихся на поверхности слизистой оболочки.

Исследование с использованием ядерного магнитного резонанса показало, что смеси $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$ показывают резкий всплеск концентраций катиона гексаакваалюминия при добавлении кислоты с последующей медленной элиминацией этого катиона из раствора. Магалдрат, наоборот, демонстрирует устойчивое увеличение катиона гексаакваалюминия при добавлении кислоты [28].

Различия между магалдратом и смешанными гелями также проявляются в кривых титрования при постоянном pH [28] (рис. 2). Данная схема титрования имитирует реакцию желудка на введение антацида. К раствору соляной кислоты при заданном pH (например, pH = 3,0) добавляется магалдрат и затем постепенно, капельно, добавляется HCl так, чтобы значение pH оставалось на исходном уровне. Такая схема эксперимента соответствует наличию в желудке исходно небольшого количества HCl, приему препарата и инициации выделения дополнительных количеств HCl стенкой желудка.

Как видно из рис. 2, при добавлении в тест-систему магалдрата происходит весьма быстрая (1–2 мин) нейтрализация значительных количеств HCl, после чего наблюдается стабильное значение pH без дальнейшего добавления соляной кислоты. Иначе говоря, магалдрат быстро нейтрализует избыток соляной кислоты и связанные с этим клинические проявления. В случае использования смесей $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$, нейтрализация избытка HCl протекает гораздо медленнее (4–10 мин).

О совместном использовании магалдрата и симетикона

Основной фармакологический эффект группы лекарственных средств антацидов — это лечение кислото-зависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта посредством нейтрализации избытка соляной кислоты, что позволяет уменьшить боли и быстро купировать изжогу. Нередко изжога сопровождается метеоризмом, чувством распирания и вздутия в области живота, которые провоцируются употреблением плохо сочетаемых продуктов, нездоровой пищи, газированных напитков, перееданием. Быстрое поглощение еды также приводит к заглатыванию воздуха. Попадая

в желудок, воздух накапливается, растягивает его стенки, вызывая тошноту и вздутие. Поэтому, в последние годы отмечается тенденция в разработке и апробации лекарственных средств комбинированного действия. Так, препарат Антарейт, с фармакологической точки зрения, больше чем антацид, так как магалдрат комбинируется с симетиконом, эффективным дополнительным противопенным компонентом для уменьшения метеоризма и вздутия.

Симетикон представляет собой смесь метилированных линейных силоксановых полимеров, содержащих повторяющиеся фрагменты $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$, концы которых стабилизированы посредством триметилсилоксан-блокирующих звеньев $[(\text{CH}_3)_3\text{SiO}-]$ и диоксида кремния. Симетикон содержит не менее 91–99% полидиметилсилоксана $[(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ и 4–7% диоксида кремния.

Противопенное действие симетикона связано со снижением прочности поверхностных водно-жировых пленок из-за адсорбции на их поверхности молекул симетикона, который одинаково плохо растворяется и в воде, и в жирах. Поэтому молекулы симетикона находятся преимущественно

на поверхностях раздела фаз («воздух–жир», «воздух–вода»), увеличивая тем самым скорость разрушения пены.

Симетикон, вследствие фармакологической и химической инертности, не всасывается при приеме внутрь и не метаболизируется, а выводится кишечником в неизменном виде. Антивспенивающее действие симетикона в системах, содержащих синтетический желудочный сок и поверхностно-активные вещества (соли желчных кислот и др.) является результатом: 1) дренажа жидкости из пенных пленок и 2) разрыва относительно толстой поверхностной пленки образующихся в пищевом транзите пенных пузырей посредством гидрофобных полидиметилсилоксановых капель [29]. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться клетками стенок кишечника или выводиться благодаря перистальтике. Подчеркнем, что симетикон удаляет пену чисто физическим путем, за счет изменения поверхностного натяжения пузырьков, и не вступает в какие-либо химические реакции.

В медицинской практике симетикон используется для улучшения визуализации при эндоскопическом или ультразвуковом обследовании,

поскольку он уменьшает количество газа в ЖКТ [30], так как наличие значительных количеств газа в кишечнике препятствует надлежащему проведению этих процедур [31–33].

Симетикон также улучшает эффект очистки кишечника полиэтиленгликолем во время подготовки к колоноскопии [34], при лечении гастроэзофагеального рефлюкса у младенцев [35] и при функциональной диспепсии. Комбинация симетикона, активированного угля и оксида магния была значительно более эффективной, чем плацебо, по общей интенсивности симптомов у пациентов с диспепсией [36, 37].

Дополнительно симетикон проявляет антибиотические свойства против *Helicobacter pylori*, сравнимые с таковыми у ингибитора протеазы (габексата мезилат) и противогрибкового средства (кетоназол). В эксперименте бактерии *Helicobacter pylori* избирательно ингибировались 64–128 мг/л симетикона, 64–128 мг/л габексатного мезилата и 16–64 мг/л кетоназола [38].

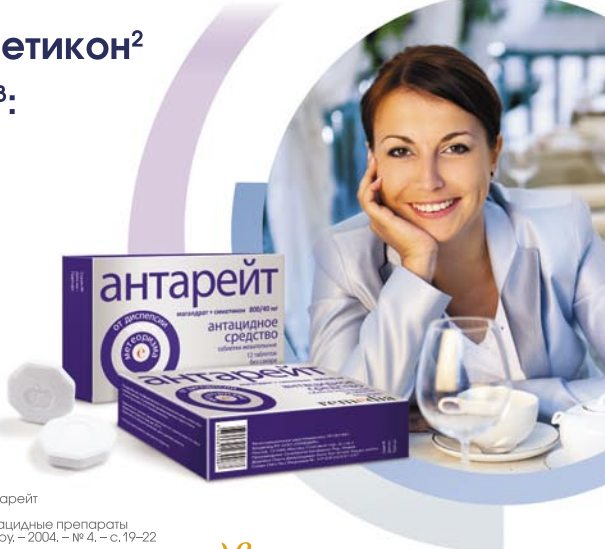
Антарейт — единственный комбинированный препарат, основанный на синергидной комбинации магал-

АНТАРЕЙТ

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО АНТАЦИД¹



- Уникальный состав магалдрат+симетикон²
- Комплексное действие³:
 - 1 Антацидное
 - 2 Обволакивающее
 - 3 Адсорбирующее
 - 4 Цитопротективное
 - 5 Ветрогонное



¹ Инструкция по медицинскому применению Антарейт
² <http://gls.tosminzdrav.ru> на 01.01.2018
³ Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилова Т.В. Антацидные препараты в современной клинической практике // Доктор.ру. – 2004. – № 4. – с.19–22

АО «Валента Фарм» 141101 Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2. Тел.: (495) 933-48-62 Факс: (495) 933-48-63

РЕКЛАМА



VALENTA

РУ №АП 001887-241012

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

драта и симетикона. Препарат показан при симптомах, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом (изжога, отрыжка «кислым вкусом», нерегулярные боли в области желудка, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, метеоризм, диспепсия), и диспепсии (вызванной нарушениями в диете, приеме некоторых лекарственных средств, злоупотреблением алкоголем, никотином или кофе). Препарат Антарейт производится в виде жевательных таблеток. Одна таблетка содержит 800 мг магалдрата и 40 мг симетикона.

Принимая во внимание упоминаемые выше взаимодействия магалдрата с другими лекарствами, препарат Антарейт рекомендуется принимать отдельно от других препаратов, с интервалом не менее 1–2 часов. Так как магалдрат адсорбирует на себя фосфор из пищевого транзита, то при длительном приеме препарата Антарейт следует обеспечить достаточное поступление фосфора с пищей. При нарушениях функции почек необходимо проводить периодический контроль содержания алюминия, кальция, фосфатов в плазме крови.

Заключение

Для лечения пациентов, страдающих изжогой, гиперацидным гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с повышенной кислотностью, важен адекватный выбор антацидного средства. В гастроэнтерологии сформулированы требования, которым должно удовлетворять оптимальное антацидное средство: 1) быстрое взаимодействие с кислотой для оказания скорейшего симптоматического эффекта (уменьшение боли, изжоги и дискомфорта); 2) способность связывать достаточно большой объем соляной кислоты (т.е. иметь большую кислотную, буферную емкость) и действовать продолжительно; 3) способность осреднять (уменьшать кислотность) содержимое желудка в диапазоне pH 4–5; 4) отсутствие побочных действий (вторичные изменения секреции, изменение кислотно-основного состояния, негативное влияние на моторику (резкое замедление кишечного транзита, нарушение переваривания пищи или, наоборот, резкое ускорение моторики в силу механического усиления давления на гладкую мускулатуру кишечника и т.д.); 5) не приводить к хроническо-

му алюмотоксикозу; 6) наличие приятного или нейтрального вкуса, что важно для пациентов с нарушением вкуса и аппетита в остром периоде заболевания, а также для приверженности пациентов к применению препарата, назначаемого часто (несколько раз в сутки) и длительными курсами (недели).

Таким образом, оптимальный антацид должен не только быстро нормализовать абnormally низкое значение pH желудочного сока, не вызывая избыточного газообразования, но и обеспечивать долговременное и стабильное терапевтическое действие. Препарат Антарейт, представляющий собой комбинацию антацида нового поколения — магалдрата и противоположного агента симетикона — направлен на решение вышеперечисленных задач. Кроме того, магалдрат адсорбирует желчные кислоты, блокирует H_2 -рецепторы гистамина, модулирует синтез PGE₂, проявляет антиоксидантный эффект и снижает количество антральных G-клеток, секретирующих гастрин. Все эти эффекты магалдрата в существенной мере способствуют ускорению репаративных процессов — заживлению эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. ■

Литература

- Miederer S. E. Mucous membrane protective effect of long acting antacids. New knowledge on the physiology of the mucin barrier // Fortschr Med. 1993; 111 (6): 25–26.
- Miederer S. E., Mayershofer R., Löffler A. Magaldrate (100 mmol/d) versus ranitidine (300 mg/d). Healing rates of stomach ulcer in a German double-blind study // Med Klin (Munich). 1986; 81 (5): 162–165.
- Dammann H. G., Walter T. A., Müller P., Simon B. Are 2 tablets of magaldrate at bedtime effective in the therapy of duodenal ulcer? // Dtsch Med Wochenschr. 1985; 110 (2): 77–79.
- McCafferty D. F., Woolfson A. D. A comparative assessment of a new antacid formulation based on magaldrate // J Clin Hosp Pharm. 1983; 8 (4): 349–355.
- Figueras R. B., Klotz A. P. Clinical-pharmacological evaluation of a new antacid, hydrated magnesium aluminate (riopan) // Curr Ther Res Clin Exp. 1960; 2: 415–421.
- Baur C., Becker A., Linder R., Schwan T. Neutralizing capacity, pepsin inactivation and binding to bile acids and lysolecithin of the antacid magaldrate (author's transl) // Arzneimittelforsch. 1981; 31 (3): 504–507.
- Sulz M. C., Manz M., Grob P., Meier R., Drewe J., Beglinger C. Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity — a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial // Digestion. 2007; 75 (2–3): 69–73. Epub 2007 May.
- Estruch R., Pedrol E., Castells A., Masanes F., Marrades R. M., Urbano-Marquez A. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward // Scand J Gastroenterol. 1991; 26 (8): 819–826.
- Bruhn R., Ganote D. P., Lucker P. W. Gastric stimulus response: Euphylline, theophylline, ethylenediamine and Riopan: gastric transmural potential difference (GPD) // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1983; 5 (8): 581–583.
- Ganote D. P., Bruhn R., Lucker P. W. Comparative measurement of transmural gastric potential difference after administration of Euphyllin solution, theophylline solution, ethylenediamine dihydrochloride solution and Riopan, buffered theophylline // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1982; 4 (8): 601–610.
- DiJoseph J. F., Borella L. E., Wells C. L., Mir G. N. Mucosal protective activity of activated aluminum complex // Digestion. 1990; 45 (1): 19–25.
- DiJoseph J. F., Borella L. E., Mir G. N. Activated aluminum complex derived from solubilized antacids exhibits enhanced cytoprotective activity in the rat // Gastroenterology. 1989; 96 (3): 730–735.
- Miederer S. E., Schmidt C. Lattice structure antacids and antacid mixtures // Z Gastroenterol. 1987; 25 Suppl 3: 130–135.
- Patel A. V., Santani D. D., Goyal R. K. Antiulcer activity and the mechanism of action of magaldrate in gastric ulceration models of rat // Indian J Physiol Pharmacol. 2000; 44 (3): 350–354.
- Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J., Miederer S. E., Vetter H. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E₂ synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo // Hepatogastroenterol. 1998; 45 (24): 2443–2446.
- Borella L. E., DiJoseph J. F., Mir G. N. Cytoprotective and antiulcer activities of the antacid magaldrate in the rat // Arzneimittelforsch. 1989; 39 (7): 786–789.
- Arnold R., Garbe I., Koop H., Monnikes H., Schwarting H. Effect of antacid and H₂-receptor blocker treatment on gastric endocrine cells // Scand J Gastroenterol Suppl. 1984; 101: 31–37.
- Arnold R., Koop H., Nesslinger A., Schwarting H. Effect of drugs with acid-neutralizing and acid-suppressive effect on parietal cell function and on gastrin and somatostatin cell density of the stomach // Z Gastroenterol. 1983; 21 Suppl: 104–110.
- Zaterka S., Cordeiro F., Lyra L. G., Toletino M. M., Miszputen S. J., Jorge J. L., Silva E. P., Vieira F. E., Modena J. L., Massuda H. K. et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine // Dig Dis Sci. 1991; 36 (10): 1377–1383.

20. Coutsar G. D., Gadacz T. R. Comparison of antacids on the binding of bile salts // Arch Surg. 1984; 119 (9): 1018–1020.
21. Al Gohary O. M., Hosny E. A. Effect of antacid magaldrate oral suspension on in-vitro and in-vivo availability of indomethacin in dogs // Pharm Acta Helv. 1997; 72 (2): 81–86.
22. Al Gohary O. M., el Din K., el Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats // Boll Chim Farm. 1996; 135 (7): 421–428.
23. Peterson C. L., Perry D. L., Masood H., Lin H., White J. L., Hem S. L., Fritsch C., Haeusler F. Characterization of antacid compounds containing both aluminum and magnesium // I. Crystalline powders. Pharm Res. 1993; 10 (7): 998–10–04.
24. Rauch H., Fleischer F., Bohrer H., Jurs G., Wilhelm M., Krier C. Serum aluminium levels of intensive care patients treated with two different antacids for prevention of stress ulceration // Intensive Care Med. 1989; 15 (2): 84–86.
25. Eichhorn M. Aluminum and magnesium burden of dialysis patients using antacids. A comparative study // Fortschr Med. 1989; 107 (23): 502–506.
26. Winterberg B., Bertram H., Rolf N., Roedig M., Kisters K., Remmers S., Spieker C., Zunkley H. Differences in plasma and tissue aluminum concentrations due to different aluminum-containing drugs in patients with renal insufficiency and with normal renal function // J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1987; 1 (2): 69–72.
27. Guterman L. R., Falzone J., Wilson G. E. Jr. Action of hydrochloric acid on aluminum hydroxide-magnesium hydroxide gels and magaldrate: quasi-elastic light scattering studies // J Pharm Sci. 1986; 75 (5): 502–505.
28. Wilson G. E. Jr., Falzone C. J., Johnson R., Lee H. K. Action of hydrochloric acid on aluminum hydroxide-magnesium hydroxide gels and magaldrate: 27 Al NMR and pH-stat studies // J Pharm Sci. 1985; 74 (10): 1075–1077.
29. Brecevic L., Bosan-Kilbarda I., Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone // J Appl Toxicol. 1994; 14 (3): 207–211.
30. Roht U. Simethicone for gastrointestinal gas // Med Lett Drugs Ther. 1996; 38 (977): 57–58.
31. Da Silva K. G., de Andrade C., Sotomaior C. S. Influence of simethicone and fasting on the quality of abdominal ultrasonography in New Zealand White rabbits // Acta Vet Scand. 2017; 59 (1): 48.
32. Aut A. Simethicone for discomfort caused by gastrointestinal gas // Med Lett Drugs Ther. 1975; 17 (19): 80.
33. Darlington H. F. Treatment of the constipation-gas syndrome in geriatric patients: use of a magnesium hydroxide-simethicone emulsion // J Am Geriatr Soc. 1964; 12: 503–507.
34. Yoo I. K., Jeon Y. T., Kang S. H., Lee J. H., Kim S. H., Lee J. M., Choi H. S., Kim E. S., Keum B., Chun H. J., Lee H. S., Kim C. D. Improving of bowel cleansing effect for polyethylene glycol with ascorbic acid using simethicone: A randomized controlled trial // Medicine (Baltimore). 2016; 95 (28): e4163.
35. Ummarino D., Miele E., Martinelli M., Scarpato E., Crocetto F., Sciorio E., Staiano A. Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in infants // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60 (2): 230–235.
36. Coffin B., Bortolotti C., Bourgeois O., Denicourt L. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag®) in functional dyspepsia: results of a general practice-based randomized trial // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011; 35 (6–7): 494–499.
37. Lecuyer M., Cousin T., Monnot M. N., Coffin B. Efficacy of an activated charcoal-simethicone combination in dyspeptic syndrome: results of a randomized prospective study in general practice // Gastroenterol Clin Biol. 2009; 33 (6–7): 478–484.
38. Ansorg R., von Recklinghausen G., Heintschel von Heinegg E. Susceptibility of Helicobacter pylori to simethicone and other non-antibiotic drugs // J Antimicrob Chemother. 1996; 37 (1): 45–52.



XXV Российский национальный конгресс

9–12 апреля 2018 года

«Человек и лекарство»



ЮБИЛЕЙ!

РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

СИМПОЗИУМЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
СЕМИНАРЫ
ДИСКУССИИ
СТУДЕНЧЕСКАЯ
ОЛИМПИАДА



МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ
Краснопресненская
набережная, д. 12



II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы
info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых
терапевтов
smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в Выставке
stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное
партнерство
press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва,
ул. Нижегородская, 32,
стр. 4, оф. 202
Тел./факс: +7 (499) 584 4516

ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ



- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru



www.chelovekilekarstvo.ru

РЕКЛАМА

Новые методы профилактики острых респираторных инфекций

С. В. Николаева¹, кандидат медицинских наук

Д. В. Усенко, доктор медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. В последние годы большое внимание уделяется иммунологическим и профилактическим эффектам пробиотиков. В данном обзоре рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых исследований пробиотических продуктов в профилактике респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, профилактика, пробиотики.

Abstract. Currently, great attention is paid to immunologic and preventive effects of probiotics. This review considers results of randomized controlled studies of probiotic products in prevention of respiratory infections.

Keywords: children, respiratory infections, prevention, probiotics.

Ежегодно свыше 1 млрд человек в мире переносят острые инфекционные заболевания респираторного тракта. Чаще всего возбудителями этих инфекций являются вирусы. В настоящее время известно около 200 респираторных вирусов, которые способны не только вызывать непосредственно заболевание, но и провоцировать развитие вторичных бактериальных осложнений и обострение хронических болезней. Наиболее распространенными возбудителями являются риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы, аденовирусы. Существует высокая частота распространения вирусных микст-инфекций, в которых встречается сочетание двух и даже трех инфекционных агентов.

Каждая группа респираторных вирусов имеет свои отличительные черты в виде преимущественных зон поражения респираторного тракта, что определяет основные клинические симптомы заболевания (табл.). При вирусе гриппа происходит поражение эпителия верхних (задняя стенка глотки) и нижних (трахеобронхит) дыхательных путей, включая паренхиму легких (пневмонию). При аденовирусной инфекции характерно наличие конъюнктивита, полиаденита, возможна гепатомегалия. При парагриппе у детей первых двух лет жизни чаще отмечается поражение гортани с развитием обструктивного ларингита. Риновирусная инфекция преимущественно поражает эпителиальный покров носа с развитием ринита. При респираторно-синцитиальной инфекции чаще происходит бронхообструкция и бронхиолит.

Грипп является распространенным вирусным респираторным заболеванием, которое может увеличить риск госпитализации, тяжелой заболеваемости и смерти. Продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 1–2 дней. Источником инфекции является больной человек. В клинической картине определяющую роль играет выраженная интоксикация, проявляющаяся общей слабостью, разбитостью, головной болью, болями в животе, мышцах, суставах, гипотонией, снижением аппетита. Характерна лихорадка с повы-

Основные клинические симптомы и синдромы при гриппе и ОРВИ [1]			Таблица
Название	Зона поражения	Синдром	
Грипп	Трахеит, трахеобронхит, пневмония	Интоксикационный — выражен, катаральный	
Аденовирусы	Ринит, фарингит, конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатия	Интоксикационный, катаральный	
Парагрипп	Фарингит, ларингит	Круп	
Риновирусы	Ринит, назофарингит	Ринорея	
Респираторно-синцитиальный вирус	Ринофарингит, бронхит, бронхиолит, пневмония	Обструктивный синдром	

шением температуры тела до фебрильной (38–40 °С), которой, однако, в ряде случаев может и не быть [2]. Катаральный синдром (гиперемия и зернистость задней стенки глотки, першение и боль в горле при глотании, заложенность носа, чихание, скудное серозное отделяемое, сухой мучительный кашель) выражен нерезко, особенно в первые сутки от начала заболевания, и развивается на 2–3 день болезни. При тяжелых формах гриппа развиваются геморрагический, менингеальный, энцефалический синдромы [3]. Специфическим для вирусов гриппа является поражение легких в 1–2 сутки заболевания. Основная угроза гриппа заключается в осложнениях. На его фоне часто развиваются отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии, поражение сердца и сосудов, а также заболевания нервной системы. Особенно уязвимы дети раннего возраста, пожилые люди и лица с фоновыми заболеваниями.

Парагрипп — острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной интоксикацией, поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани. В клинической картине ранним и типичным признаком является поражение гортани — ларингит или ларинготрахеит с осиплостью голоса и сухим грубым лающим кашлем. Ларингит и трахеит у взрослых встречаются относительно редко (до 20%), у детей — до 60% с проявлениями стеноза гортани («ложный круп»).

Аденовирусная инфекция — острая вирусная инфекция, поражающая слизистые оболочки верхних дыхательных путей,

¹ Контактная информация: nikolaeva008@list.ru

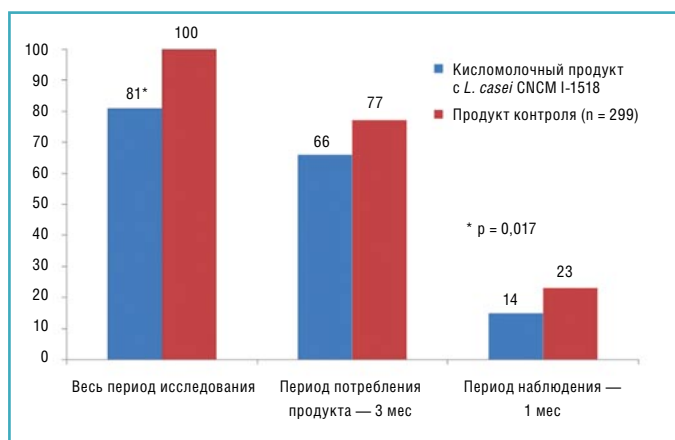


Рис. Доля детей, заболевших назофарингитом во время исследования (%)

глаз, кишечника, лимфоидной ткани. Возбудитель выделяется из организма человека с секретом верхних дыхательных путей до 25-го дня болезни, с испражнениями — до 1,5 мес. Размножение вируса может происходить в желудочно-кишечном тракте, лимфатических узлах, что обуславливает разнообразие клинических проявлений. Классическим проявлением аденовирусной инфекции является сочетание лихорадки, ринита, гранулезного фарингита и конъюнктивита. Возможны признаки ларингита, трахеита, бронхита, лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, у детей нередко отмечаются диарея, боли в животе, обусловленные поражением мезентериальных лимфатических узлов.

Ведущим симптомом риновирусной инфекции является ринит с заложенностью носа, чиханием и ринореей серозно-водянистого характера. Часто наблюдают кашель, боль в горле и недомогание, гиперемию век, слезотечение [4]. Риновирус редко может вызывать бронхит, бронхолит или пневмонию. В литературе описаны редкие случаи внелегочных заболеваний, связанных с риновирусом, такие как гастроэнтерит [5, 6] и перикардит [7].

Респираторно-синцитиальный вирус поражает преимущественно нижние дыхательные пути у новорожденных и детей раннего возраста с развитием бронхита, бронхолита, пневмонии, постоянным и основным симптомом которых является сухой продолжительный приступообразный кашель. У детей первого года жизни инфекция протекает наиболее тяжело с вовлечением в процесс нижних дыхательных путей с проявлением дыхательной недостаточности и астматического синдрома. Частое осложнение при этой инфекции — средний отит и пневмония.

Для метапневмовируса характерны сезонные колебания с пиком выявления в ноябре. Эта инфекция характеризуется острым или, реже, подострым началом заболевания, сочетанием катарального синдрома, симптомов интоксикации, кашля, одышки, аускультативных изменений в легких, реже — поражением желудочно-кишечного тракта. Существуют некоторые возрастные особенности течения этой инфекции — у детей до 1 года отмечается экспираторная одышка и обструктивный бронхит, у детей старше 1 года выражены симптомы интоксикации, у детей старше 3 лет характерна гипертермия [8].

Подъем заболеваемости бокавирусной инфекцией отмечается в осенний период (октябрь-ноябрь), болеют преимущественно дети, особенно раннего возраста — до 3 лет. Эта инфекция характеризуется острым началом, умеренно выраженными симптомами интоксикации, поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта [9].

Коронавирусы, вызывающие заболевания дыхательных путей у людей [10], являются РНК-содержащими вирусами. Разнообразие клинических проявлений коронавирусной инфекции заключается в способности поражать, помимо дыхательных путей, и внутренние органы человека, включая нервную систему и глаза. Наиболее частые клинические проявления коронавирусной инфекции связаны с поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта. Характеризуются в достаточной степени выраженным непродолжительным (1,7 дня) лихорадочным периодом, иногда сопровождаемым фебрильными судорогами [11, 12]. Интоксикационный синдром выражен умеренно. Коронавирусная инфекция сопровождается ринитом (36,6%), фарингитом (30%), ларингитом (3,3%), отитом (13,3%), бронхитами (16,6%) [13], а в тяжелых случаях — пневмонией и бронхолитом [14–16]. Возможно развитие острого гастроэнтерита (до 56,8% случаев) [17] и неврологических нарушений [18, 19]. Подъем заболеваемости коронавирусной инфекцией фиксируется осенью и особенно зимой [11, 13] и затрагивает все возрастные категории населения.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) относятся к категории широко распространенных инфекционных заболеваний, наносящих колоссальный экономический урон финансовым системам государств. Только в Российской Федерации суммарный экономический ущерб от заболеваемости гриппом и другими ОРИ, по некоторым данным, оценивается в 40 млрд рублей в год. В данной ситуации особую актуальность приобретает совершенствование имеющихся мер профилактики ОРИ, а также поиск новых способов повышения противоинфекционной резистентности. Потенциально доступной широкой массам населения категорией средств, способных оказать значимое влияние на уровень заболеваемости ОРИ, можно рассматривать пробиотические продукты, с учетом подтвержденных в научных и клинических исследованиях иммунологических и профилактических эффектов специализированных штаммов пробиотиков.

Так, в ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований доказана эффективность препаратов-пробиотиков в снижении заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), уменьшении продолжительности эпизода ОРВИ и выраженности симптомов ОРВИ (лихорадки, ринореи), а также количества назначенных антибиотиков [20–24].

Однако не менее интересны данные контролируемых клинических исследований эффективности использования пробиотических продуктов в профилактике ОРИ. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании DRINK в округе Вашингтон (США) приняли участие 638 детей в возрасте 3–6 лет, посещающих детские сады или школы. Участники на протяжении 90 дней употребляли или пробиотический продукт, содержащий штамм *L. casei* DN-114001 (основная группа), или продукт-плацебо без живой культуры. Установлено, что частота распространенных инфекционных заболеваний в основной группе (0,0782 случая на 100 человеко-дней) была на 19% ниже, чем в группе плацебо (0,0986 случая на 100 человеко-дней) (показатель заболеваемости — 0,81, 95% ДИ: 0,65; 0,99) ($p = 0,046$). Частота инфекций верхних дыхательных путей в основной группе (0,027 случая на 100 человеко-дней) была на 18% ниже, чем в группе плацебо (0,033 случая на 100 человеко-дней) (показатель частоты — 0,82, 95% ДИ: 0,68, 0,99, $p = 0,036$). При употреблении кисломолочного продукта, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN-114001, отмечали уменьшение продолжительности ОРВИ и снижение на 17% частоты развития таких осложнений, как бронхит или пневмония [25].

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования, опубликованного в журнале *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2016), продемонстрировали профилактическую эффективность кисломолочного продукта, содержащего *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel) в отношении распространенных инфекционных заболеваний (РИЗ). В группу РИЗ исследователи включали инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП: назофарингит, тонзиллофарингит, синусит, отит), инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП: бронхит, пневмония) и острые кишечные инфекции (ОКИ: гастроэнтерит с повышением температуры тела, головной болью, болями в мышцах и животе, диареей, рвотой). Исследование охватило 599 детей 3–6 лет. Они были разделены на две группы: основную и контрольную. В основной группе, численностью 300 участников, каждый ребенок получал дважды в день 100 мл пробиотического кисломолочного продукта с бактерией *L. casei* CNCM I-1518. В контрольной группе численностью 299 детей участники получали продукт без пробиотических бактерий. Длительность исследования составила 4 месяца, включающего два периода. В ходе первого, основного, периода продолжительностью 3 месяца дети употребляли продукт. В течение второго периода, длительностью 1 месяц, проводились контрольные наблюдения. Следует отметить, что никаких нежелательных реакций на прием продукта в ходе всего исследования не зафиксировано. В ходе исследования проводилась фиксация случаев РИЗ. Было отмечено, что большинство эпизодов РИЗ относились к ИВДП (206 эпизодов, 82%), 39 эпизодов (16%) — к ИНДП и 6 эпизодов (2%) — к ОКИ. В свою очередь, большинство эпизодов ИВДП (181 эпизод, 72% всех РИЗ) были идентифицированы как назофарингиты. В контрольной группе (плацебо) назофарингит перенесли 100 детей, а в группе детей, принимавших пробиотический продукт, — 81 ребенок (ОР 0,82 [0,69, 0,96], $p = 0,017$) (рис.).

Основной вывод исследователей заключается в том, что ежедневное применение пробиотического кисломолочного продукта с бактерией *L. casei* CNCM I-1518 в течение трех месяцев явилось действенным способом снижения ИВДП и, в частности, назофарингита [26].

Профилактическая эффективность пробиотических продуктов в отношении респираторных инфекций нижних дыхательных путей была изучена в проспективном, рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом параллельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 251 ребенка в возрасте 3–12 лет [27]. Дети, посещавшие дошкольно-школьные учреждения, были рандомизированы на две группы — основную ($n = 109$) и сравнения ($n = 142$). В соответствии с дизайном все участники на протяжении 20 недель получали ежедневно по 2 бутылочки пробиотического продукта с *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel) или продукт-плацебо. За время исследования побочных эффектов и нежелательных реакций на прием исследуемого продукта не было. При анализе полученных данных у детей из группы, получавшей продукт без пробиотического штамма, общая продолжительность заболеваний на одного участника была на 1 сутки больше, чем в основной группе. При этом употребление 2 бутылочек Actimel ежедневно способствовало повышению противоинфекционной резистентности и снижало на 17% частоту острых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) (32% vs 49%).

Таким образом, несмотря на многообразие вирусных агентов, способных вызывать острые респираторные заболевания, профилактические мероприятия в виде потребления пробиотиков могут способствовать снижению заболеваемости ОРВИ, тем самым оказывая существенное влияние на общественное здравоохранение и социальную экономику. ■

Литература

1. Селькова Е. П., Калужин О. В. ОРВИ и грипп. М.: МИА. 2015. 224 с.
2. Chughtai A. A., Wang Q., Dung T. C., Macintyre C. R. The presence of fever in adults with influenza and other viral respiratory infections // *Epidemiol Infect.* 2017, Jan; 145 (1): 148–155.
3. Малый В. П., Романцов М. Г., Сологуб Т. В. Грипп. Пособие для врачей. СПб — Харьков, 2007. 48 с.
4. Gwaltney J. M. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections // *Am. J. Med.* 2002; 112: 13 S–18 S.
5. Harvala H., McIntyre C. L., McLeish N. J., Kondracka J., Palmer J., Molyneux P., Gunson R., Bennett S., Templeton K., Simmonds P. High detection frequency and viral loads of human rhinovirus species A to C in fecal samples; diagnostic and clinical implications // *J. Med. Virol.* 2012; 84: 536–542.
6. Lau S. K., Yip C. C., Lung D. C., Lee P., Que T. L., Lau Y. L., Chan K. H., Woo P. C., Yuen K. Y. Detection of human rhinovirus C in fecal samples of children with gastroenteritis // *J. Clin. Virol.* 2012; 53: 290–296.
7. Tapparel C., L'Huillier A. G., Rougemont A. L., Beghetti M., Barazzone-Argiroffo C., Kaiser L. Pneumonia and pericarditis in a child with HRV-C infection: A case report // *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 157–160.
8. Евсеева Е. Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей. Автореферат дис. ... к.м.н. М., 2009.
9. Швец Е. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореферат дис. ... к.м.н. М., 2009.
10. Vijgen L., Keyaerts E., Moës E., Maes P., Duson G., van Ranst M. Разработка одноэтапных, количественных анализов обратной транскриптазы в реальном времени для абсолютного количественного определения коронавируса человека OC43 и 229 E // *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5452–5456.
11. Lau S. K., Woo P. C., Yip C. C., Tse H., Tsoi H. W., Cheng V. C., Lee P., Tang B. S., Cheung C. H., Lee R. A. et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong // *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (6): 2063–2071.
12. Jevšnik M., Steyer A., Pokorn M., Mrvič T., Grosek Š., Strel F., Lusa L., Petrovec M. The Role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study // *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155555.
13. Smuts H. Human coronavirus NL63 infections in infants hospitalised with acute respiratory tract infections in South Africa // *Influenza Other Respir. Viruses.* 2008; 2: 135–138.
14. Walsh E. E., Shin J. H., Falsey A. R. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229 E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations // *J. Infect. Dis.* 2013; 208: 1634–1642.
15. Pene F., Merlat A., Vabret A., Rozenberg F., Buzyn A., Dreyfus F., Cariou A., Freymuth F., Lebon P. Coronavirus 229 E-related pneumonia in immunocompromised patients // *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (7): 929–932.
16. Gorse G. J., O'Connor T. Z., Hall S. L., Vitale J. N., Nichol K. L. Human Coronavirus and Acute Respiratory Illness in Older Adults with Chronic obstructive pulmonary disease // *J Infect Dis.* 2009, Mar 15; 199 (6): 847–857.
17. Vabret A., Mourez T., Gouarin S., Petitjean J., Freymuth F. An Outbreak of Coronavirus OC43 Respiratory Infection in Normandy, France // *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 985–989.
18. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P. J. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses // *J. Virol.* 2000; 74: 8913–8921.
19. Jacomy H., Frago G., Almazan G., Mushynski W. E., Talbot P. J. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice // *Virology.* 2006; 349: 335–346.
20. Berggren A., Lazou Ahrén I., Larsson N., Önnings G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections // *Eur J Nutr.* 2011, Apr; 50 (3): 203–310. DOI: 10.1007/s00394-010-0127-6. Epub 2010 Aug 28.
21. Leyer G. J., Li S., Mubasher M. E., Reifer C., Ouwehand A. C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children // *Pediatrics.* 2009 Aug; 124 (2): e172–179.
22. Hao Q., Dong B. R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD006895.
23. Kang E.-J., Kim S. Y., Hwang I.-H. et al. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies // *Korean J Fam Med.* 2013; 34: 2–10.
24. King S., Glanville J., Sanders M. E. et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis // *Brit J Nutr.* 2014; 112: 41–54.
25. Merenstein D., Murphy M., Fokar A. et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Eur J Clin Nutr.* 2010 July; 64 (7): 669–677.
26. Prodeus A., Niborski V., Scherzenmeir J., Gorelov A., Shsherbina A., Rumyantsev A. Fermented milk Consumption and common infections in children attending day-care centers: a randomized trial // *JPGN.* 2016; 63 (5): 534–543.
27. Cobo Sanz J. M., Mateos J. A., Munoz Conjo A. Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children // *Nutr Hosp.* 2006; 21 (4): 547–551.

Питание здоровых детей при переходе от грудного вскармливания на смешанное или искусственное. Взгляд педиатра

Т. Н. Елкина, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Суровикина¹, кандидат медицинских наук

О. А. Грибанова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Использование формул на основе козьего молока у здоровых детей первого года жизни на искусственном вскармливании можно рассматривать как полноценную диетическую альтернативу и достойную конкуренцию традиционным смесям на основе коровьего молока. Современные формулы из козьего молока благодаря особенностям состава исходного продукта и использованным современным технологиям адаптации молочных смесей увеличивают выбор питания для здоровых детей на искусственном и смешанном вскармливании и занимают положение промежуточных продуктов, приближенных к лечебному питанию.

Ключевые слова: дети, первый год жизни, искусственное вскармливание, смешанное вскармливание.

Abstract. Use of formulas based on goat's milk in healthy children of first year of life for artificial feeding can be considered as a complete dietary alternative and worthy competition to traditional mixtures based on cow's milk. Modern formula of goat's milk due to the peculiarities of the composition of the source material and used modern technology adaptation of infant formula increases the choice of food for healthy children on artificial and mixed feeding, and keep a position of intermediate products, close to the therapeutic feeding.

Keywords: children, first year of life, artificial feeding, mixed feeding.

Лучшим питанием для детей первого года жизни, несомненно, является грудное женское молоко. Однако проблема выбора молочной формулы при переводе ребенка на смешанное или искусственное вскармливание по-прежнему является актуальной. Согласно данным Минздрава России (2015 г.), распространенность грудного вскармливания в Российской Федерации составляет 42% среди детей первого полугодия жизни и 41,1% во втором полугодии жизни. Введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание должны быть обоснованными и осуществляться только в том случае, когда все средства, направленные на профилактику гипогалактии и стимуляцию лактации, оказываются неэффективными. Ни одна, даже самая современная, искусственная смесь не может являться полноценной заменой материнского молока. Большинство современных молочных формул, как отечественных, так и зарубежных, произве-

дены из коровьего молока — продукта, наиболее часто используемого и в питании детей старше года и других возрастных групп. Вместе с тем достаточно давно известны полезные свойства уникального продукта — козьего молока. Зарубежными и российскими исследователями начала XX века показано, что смертность тех детей, которые получали козье молоко, была значительно ниже, чем у младенцев, которых кормили коровьим молоком. Научные исследования последних десятилетий продемонстрировали возможность использования смесей на основе козьего молока в питании детей раннего возраста в качестве альтернативы смесям на основе коровьего молока. Были показаны преимущества этих продуктов: лучшая усвояемость жира и железа, исчезновение кишечных колик, которые возникали при кормлении смесями на основе коровьего молока. Установлено, что переносимость детьми первого года жизни адаптированных смесей на основе козьего молока, а также динамика показателей массы тела и роста были схожи или даже несколько превышали таковые у детей, получавших стандартные смеси на основе коровьего молока [1, 2, 6–8, 10].

По химическому составу козье молоко близко к коровьему, но отличается от него более высоким содержанием белка, жира и кальция. Козье молоко значительно превосходит коровье по количеству витамина А, влияющего на состояние глаз и кожи, содержит больше витамина РР, от которого зависит протекание окислительных процессов в организме. По сравнению с коровьим в козьем молоке в 6 раз больше кобальта, который входит в состав витамина В₁₂, отвечающего за кроветворение и контролирующего обменные процессы. Количество витаминов группы В зависит от метаболизма кишечной флоры как коз, так и коров и почти не зависит от кормов. Приблизительно одинаковое количество в молоке обоих видов животных витаминов С и D. В отличие от коровьего молока, в козьем содержание лактозы меньше. По содержанию кальция, калия, магния, фосфора, хлора, марганца козье молоко превосходит коровье, но натрия, железа, серы, цинка и молибдена в нем содержится меньше. Козье молоко отличается от коровьего и от молока других видов животных по своим физико-

¹ Контактная информация:
es-1202@yandex.ru

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей

Возраст в начале исследования	Прибавка за месяц	
	Масса тела, г	Длина тела, см
2 недели	690	3
1 месяц	740 ± 160	3
1,5 месяца	730 ± 50	2,5 ± 0,5
2 месяца	710 ± 110	3 ± 0,5
2,5 месяца	790 ± 30	2,5
2 месяца 29 дней	710 ± 120	2,5
Среднее значение	730 ± 80	2,75 ± 0,2

Таблица 2

Некоторые параметры общего анализа крови у детей

Показатели	(M ± m)
Гемоглобин, г/л	129,2 ± 2,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3 ± 0,1
Эозинофилы, %	3 ± 1

химическим показателям и вкусу. Одно из наиболее существенных отличий — количество и химический состав молочного жира. Средний размер жировых глобул козьего молока — 2 мкм, коровьего — 2,5–3,1 мкм. Более мелкие жировые глобулы равномерно распределены по всему объему молока. Ряд исследователей считает, что именно этот факт, а не размер жировых шариков, обуславливает «кремовый» вкус молока коз. Жировые глобулы козьего молока проявляют тенденцию к сохранению взвешенного состояния, поэтому при получении пищевых продуктов не требуется проведения гомогенизации. В своем составе козье молоко содержит большое количество ненасыщенных жирных кислот (линолевой и линоленовой) в молочном жире, которые повышают устойчивость организма к инфекционным заболеваниям и нормализуют холестериновый обмен. Полноценность белков козьего молока выше, чем белков любой другой пищи. Причем их качественный состав отличен от состава белков коровьего молока. Благодаря особым свойствам и строению белка козьего молока, характер формирования казеинового сгустка в молоке этих животных различен. Качество сгустка оценивают по двум критериям: упругости сгустка (мера твердости или мягкости) и размерам творожного зерна (характер выпадения зерен в осадок). Показатель упругости сгустка для молока коров 15–200 г (в среднем 70 г), для молока коз 10–70 г (в среднем 36 г); меньшая величина упругости свидетельствует о лучшей усвояемости молока коз.

Замечено, что в козьем молоке сгусток формируется быстрее, чем в коровьем [3].

С давних пор молоко коз применяют как лечебное средство. Известно, что оно весьма полезно для детского питания. Козье и женское молоко близки по аминокислотному составу. Структура жиров и протеинов в козьем молоке максимально приближена к структуре грудного молока женщин. Молоко коз в желудке малыша, как и женское, створаживается в более мягкие и мелкие хлопья, чем коровье. В результате получается сгусток, меньший по своим размерам и плотности. Он значительно легче переваривается, чем продукты из коровьего молока. Обычные детские смеси на основе коровьего молока нередко вызывают у детей, находящихся на искусственном вскармливании, кишечные колики. Смеси на основе козьего молока способны избавить от подобной проблемы, причем малыши, питающиеся такими смесями, растут и набирают вес такими же темпами, как и те, кто получает смесь на основе коровьего молока [4–8].

Для оценки переносимости смеси на основе козьего молока у детей раннего возраста проведено клиническое исследование «Оценка клинической эффективности продукта детского питания для детей раннего возраста, смеси сухой на основе козьего молока Kabrita®1 Gold («Хипрока Нутришн»». Работа проводилась сотрудниками кафедры поликлинической педиатрии на базе ГБУЗ ДГКБ № 6 и ГБУЗ ГКП № 15 Новосибирска и представляла

собой открытое проспективное медицинское наблюдение.

Оценка эффективности питания проводилась по следующим показателям:

1. Физическое развитие — динамика массы: регистрация массы тела должна проводиться ежедневно с использованием стандартизированных весов с последующим расчетом среднесуточной прибавки.
2. Переносимость сухой молочной смеси для детей Kabrita®1 Gold: аппетит, появление или усиление срыгиваний, метеоризма, изменение частоты и консистенции стула, а также состояния кожных покровов, отношение к еде: отрицательное, обычное, охотное.
3. Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи определялись 1 раз в конце исследования.

Материалы и методы

Группа обследованных детей составляла 20 человек, длительность наблюдения — четыре недели. В течение периода наблюдения дети получали только молочную смесь Kabrita®1 Gold, другие продукты не вводились.

Молочная смесь Kabrita®1 Gold, предназначенная для вскармливания детей в первом полугодии жизни, содержит количество белка, уменьшенное, по сравнению с козьим молоком, в 2 раза и составляет 1,5 г/100 мл разведенной смеси, что соответствует современным рекомендациям. Соотношение сывороточные белки/казеин в смеси Kabrita®1 Gold, также как и в женском молоке, составляет 60/40.

Для оптимизации жирового компонента в молочные смеси Kabrita®1 Gold введен современный липидный комплекс DigestX®, состав которого близок к жирнокислотному спектру грудного молока. DigestX® разработан специально для детских смесей компанией «Авансед Липидз» на основе комплекса растительных масел с включением триглицеридов специальной структуры. Научные исследования подтвердили безопасность и эффективность применения DigestX® для производства продуктов детского питания.

Преимущества липидного комплекса DigestX® определяются высоким содержанием в нем пальмитиновой кислоты в sn-2 (β-положение) в молекуле триглицерида, аналогично грудному молоку. Известно, что более 98% жиров женского молока находятся в форме триглицеридов, которые содержат насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, сое-

диненные эфирными связями с молекулой глицерина. Преобладающей насыщенной жирной кислотой является пальмитиновая кислота (с16:0), которая составляет 13,9–27,6% от общего количества жирных кислот в зрелом женском молоке. При этом до 75% всех молекул пальмитиновой кислоты в триглицеридах женского молока характеризуются высокоспецифичным распределением в позициях на молекуле глицерина, формируя эфирную связь в позиции sn-2. Такая особенная конфигурация оказывает значительное влияние на эффективность всасывания жиров.

В отличие от этого, пальмитиновая кислота, присутствующая в натуральных растительных маслах, эстерифицирована в позициях sn-1 и sn-3, в то время как позиция sn-2 занята главным образом ненасыщенными жирными кислотами.

По данным исследований пальмитиновая кислота всасывается из грудного молока в виде sn-2 моноглицерида и присутствует в таком состоянии на протяжении всего процесса пищеварения и всасывания в кишечнике. Применение структурированных липидов позволяет улучшить также всасывание кальция и избежать формирования кальциевых солей жирных кислот. Напротив, пальмитиновая кислота, освободившаяся при гидролизе триглицеридов натуральных растительных масел, присутствует в кишечнике в свободном виде, образуя с солями кальция гидратированные мыла (пальмитат кальция), способствует формированию твердого стула [6–8]. Таким образом, введение липидного комплекса DigestX® в состав детских молочных смесей позволяет приблизить их по липидному составу к грудному молоку, повысить усвоение жира и энергетическое обеспечение грудных детей на смешанном и искусственном вскармливании, оптимизировать всасывание кальция, улучшить процессы пищеварения и предупредить появление запоров.

Углеводный компонент смесей сформирован лактозой с добавлением модифицированного кукурузного крахмала: 12,5% в смеси Kabrita®1 Gold. Общее содержание лактозы в смеси приближено к рекомендуемому.

Молочная смесь Kabrita®1 Gold содержит витамины и минеральные вещества в соответствии с физиологическими потребностями детей первого года жизни. Учитывая низкий уровень в козьем молоке витаминов Е, С, В₁₂, фолиевой кислоты, железа, в состав

kabrita™
Нежное питание
на основе козьего молока

Kabrita® GOLD

Смеси на основе натурального козьего молока

Kabrita® GOLD = преимущества козьего молока + современные ингредиенты для роста, развития и защиты малыша

- Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока*
- **DIGESTX®** для комфортного пищеварения, снижения риска запоров и лучшего усвоения кальция
- Пребиотики ГОС и ФОС, пробиотики (живые бифидобактерии Bifidobacterium BB-12®), омега-кислоты DHA и ARA, 5 нуклеотидов, витамины и минералы



Сделано в Голландии

www.kabrita.ru
8 800 100 55 12

*Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока, т.к. его белки по своему размеру значительно меньше белков коровьего молока. (Morgan at all, Handbook of milk of non-bovine mammals, Blackwell Publishing, 2006). Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением смеси. Адаптированная молочная смесь Kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 800 г.; Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita® 2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.; Сухой молочный напиток Kabrita® 3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 800г. Для медицинских сотрудников. Представительство тм Kabrita® в России. Товар зарегистрирован. Реклама.

смеси добавлены эти важные нутриенты. Кроме того, в продукты введены длинноцепочечные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 (докозагексаеновая и арахидоновая), L-карнитин, таурин, холин, нуклеотиды, пребиотики (галакто- и фруктоолигосахариды), пробиотики (бифидобактерии BB-12), благоприятно влияющие на обменные процессы в организме, развитие головного мозга и органов зрения, созревание иммунной и пищеварительной систем, становление микробиоценоза кишечника.

Молочная смесь Kabrita®1 Gold соответствует Федеральному закону РФ № 163-ФЗ от 22 июля 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и Техническому Регламенту Таможенного Союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [9].

Таким образом, детская молочная смесь на основе козьего молока Kabrita®1 Gold имеет сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащена эссенциальными факторами питания, соответствует санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов, что позволяет рассматривать ее как альтернативу современным детским смесям на основе коровьего молока и использовать в питании здоровых детей первого полугодия жизни. Молочная смесь Kabrita®1 Gold в сухом виде представляет собой порошок белого цвета, который при рекомендуемой температуре (до 42 °C) хорошо растворяется в воде до однородной консистенции без образования комочков. В восстановленном состоянии продукт имеет приятный молочный запах и вкус.

В течение 1 месяца 20 детей получали молочную смесь Kabrita®1 Gold соответственно суточному должностному объему питания. Критериями отбора в группу исследования были следующие показатели: возраст ребенка 0–2 месяца 29 дней, искусственное вскармливание, отсутствие выраженных проявлений перинатального поражения центральной нервной системы или соматических заболеваний, нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие клинических симптомов атопического дерматита и анамнез по атопии.

Средний возраст детей составил 2 месяца, среди них было 8 мальчиков и 12 девочек. Средний возраст перевода на искусственное вскармливание составил 2 недели, его основной причиной являлась вторичная гипогалактия (85%). Все дети до начала исследования полу-

чали универсальные или стартовые молочные формулы для здоровых детей на основе коровьего молока.

На протяжении всего исследования рацион детей состоял из смеси Kabrita®1 Gold, другие молочные формулы и блюда прикорма не вводились. Перевод на новое питание был проведен постепенно в течение 5 дней. Родители всех младенцев ежедневно заполняли специально разработанный дневник, в котором отмечались жалобы и суточный объем питания. Все младенцы еженедельно осматривались педиатром. В рамках диспансеризации всем детям проведены общие анализы крови и мочи.

Учитывая уникальные органолептические свойства молочной смеси, особое внимание было уделено аппетиту и отношению ребенка к новому питанию. При изменении рациона и переводе ребенка на смесь Kabrita®1 Gold на основе козьего молока ни одного отказа от предложенного питания не зафиксировано. Родители отмечали охотное (65%) или обычное (35%) отношение ребенка к еде. На протяжении всего периода наблюдения все дети усваивали предложенный суточный объем питания.

В исследуемой группе детей у 7 детей отмечены функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Минимальные срыгивания интенсивностью 1–2 балла до начала исследования зафиксированы у троих детей, и они купировались после введения в рацион новой молочной смеси и назначения постуральной терапии. Ни у одного ребенка срыгивания не потребовали введения специализированных молочных смесей и медикаментозной коррекции. Большинство родителей (90%) отметили регулярный (1–3 раза в сутки) стул мягкой консистенции. Родители двух детей отметили в начале периода наблюдения тугой стул 1 раз в 2 суток. При переводе на новое питание наблюдалось изменение консистенции стула до кашицеобразной при частоте дефекации 1 раз в 1–2 дня. Средняя частота стула у младенцев за период исследования составила $2 \pm 1,2$ раза в сутки. При переводе на Kabrita®1 Gold на 6-е сутки у детей значительно снизилась частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о позитивном влиянии компонентов смеси на пищеварение. Родители младенцев, страдающих коликами и метеоризмом, отметили исчезновение данных симптомов на 11 ± 2 сутки. Положительная динамика в отношении симптомов минимальных пищевари-

тельных дисфункций, вероятно, явилась следствием влияния особенностей состава молочной формулы — наличие липидного комплекса DigestX®, а также включения пребиотиков (галакто- и фруктоолигосахариды) и пробиотиков (бифидобактерии BB-12), благоприятно влияющих на обменные процессы в организме и становление физиологического микробиоценоза кишечника.

Особое внимание при осмотрах уделялось состоянию кожных покровов. У трех детей (15%) были отмечены следствия дефектов ухода в виде потницы, которые исчезли после выполнения врачебных рекомендаций и использования средств ухода за детской кожей. На фоне применения смеси Kabrita®1 Gold ни у одного ребенка не отмечено появления симптомов атопического дерматита.

Прибавки массы и длины тела еженедельно и за весь период наблюдения у всех детей соответствовали возрасту (табл. 1). Оценка антропометрических данных показала, что длина и масса тела всех детей на протяжении всего периода наблюдения соответствовали 25–75 перцентилям. Динамика показателей психомоторного развития всех детей, вошедших в исследование, соответствовала возрасту.

За время наблюдения случаев возникновения острых заболеваний и аллергических реакций не зарегистрировано. При исследовании показателей периферической крови уровень гемоглобина и эритроцитов соответствовал возрастным нормам (табл. 2). Исследование общих анализов мочи не выявило каких-либо отклонений от нормы для данной возрастной группы.

Заключение

Результаты наблюдения за детьми, получавшими смесь Kabrita®1 Gold, предназначенную для питания здоровых детей первого полугодия жизни на искусственном или смешанном вскармливании, показали ее высокую нутритивную ценность, соответствующую «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС, Федеральному закону № 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию», и хорошую переносимость. За время наблюдения у детей сохранялся хороший аппетит, дети были активными, в том числе во время кормления, все пациенты положительно относились к еде и съедали весь предложенный объем смеси. Динамика пси-

хоomotorного развития соответствовала возрасту. Динамика антропометрических показателей у всех детей была в пределах возрастной нормы. Аллергические реакции за период наблюдения не зарегистрированы. У детей, имевших минимальные пищеварительные дисфункции, отмечена положительная динамика симптомов и их купирование без дополнительной медикаментозной коррекции или изменения рациона питания. Указанная смесь полностью удовлетворяет физиологическим потребностям детей первого полугодия жизни в основных пищевых веществах и энергии, обеспечивает нормальное физическое и психомоторное развитие и может использоваться в питании здоровых детей первого полугодия жизни на искусственном и смешанном вскармливании.

Результаты исследования демонстрируют, что использование формул на основе козьего молока у здоровых детей раннего возраста на искусственном вскармливании можно рассматривать как полноценную диетическую альтернативу и достойную конкуренцию традиционным смесям на основе коровьего молока. Современные формулы из козьего молока благодаря особенностям состава исходно-

го продукта — козьего молока и использованным современным технологиям адаптации молочных формул к грудному женскому молоку увеличивают выбор молочных смесей для питания здоровых детей на искусственном и смешанном вскармливании и занимают положение промежуточных продуктов, приближенных к лечебному питанию. ■

Литература

1. Tenness R. Composition and characteristics of goat milk // J. Dairy Sci. 1990; 63: 1605–1630.
2. Bevilacqua C., Martin P., Candall C., Fauquant J., Piot M., Roucayrol A. M., Pilla F., Heyman M. Goat's milk of defective alpha (sI)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs // J. Dairy Res. 2001; 68: 217–227.
3. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 1 и 2 / Под ред. И. М. Скурихина и М. Н. Волгарева. М.: Агропромиздат. 1987. С. 224, 360.
4. Lopez A. I., Alferez M. J., Barrionuevo M., Lisboa F., Campos M. S. Influence of goat and cow milk on digestion and metabolic utilization of calcium and iron // J. Physiol. Biochem. 2000; 56 (3): 201–208.
5. Zhou S. J., Sullivan T., Gibson R. A., Lonnerdal B., Prosser C. G., Lowry D. J., Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formula for term infants: a double-blind randomised controlled trial // Brit. J. Nutr. 2014.
6. Боровик Т. Э., Семенова Н. Н., Лукоянова О. Л., Звонкова Н. Г., Скворцова В. А., Захарова И. Н., Степанова Т. Н. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // Вопр. совр. педиатрии. 2013; 12 (1): 8–16.
7. Боровик Т. Э., Лукоянова О. Л., Семенова Н. Н., Звонкова Н. Г., Бушуева Т. В., Степанова Т. Н., Копыльцова Е. А., Мельничук О. С. Опыт применения детской адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 44–54.
8. Комарова О. Н., Хавкин А. И. Недостаточность питания у детей раннего возраста: патогенез, диагностика, диетологическая коррекция // Лечащий Врач. 2014; № 9. С. 24–27.
9. Федеральный закон РФ № 163-ФЗ от 22 июля 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и Технический Регламент Таможенного Союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». М., 2010.
10. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни. Союз педиатров России, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, ГУ НЦЗД, ГУ НИИ Питания РАМН, 2011. 64 с.

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОДОБРЕНО ВАК

Номера за 2016 год доступны для скачивания **бесплатно**

Подписывайся на бесплатный дайджест. Будь в курсе событий в медицине!

App Store Google play

Преграavidарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза

Н. И. Тапильская¹, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Шахова, доктор медицинских наук

НОЦ ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ НМИЦ им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

Резюме. Проведено сравнение микробного состава урогенитального тракта половых партнеров женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим бактериальным вагинозом, обратившихся к гинекологу на этапе преграavidарной подготовки, а также оценка эффективности комбинированного лечения с использованием антибактериальной и иммуномодулирующей терапии на риск рецидива бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, преграavidарная подготовка, иммуномодулирующая терапия.

Abstract. The study covered comparison of microbial composition of urogenital tract of sexual partners of females at reproductive age with recurrent bacterial vaginosis who attended gynecologist at the stage of preconception preparation, as well as assessment of the treatment efficiency using antibacterial and immunomodulating therapy, for the risk of bacterial vaginosis recurrence.

Keywords: bacterial vaginosis, preconception preparation, immunomodulating therapy.

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из самых распространенных состояний у женщин репродуктивного возраста, при котором нормальная микробиота влагалища замещается высокими концентрациями других микроорганизмов, преимущественно анаэробных. БВ повышает риск развития инфекций, вызываемых абсолютными патогенами, увеличивает риск передачи ВИЧ, женщины с БВ чаще имеют воспалительные заболевания органов малого таза [3].

В 2012 г. в авторитетном журнале *American Journal Obstetrics and Gynecology* была опубликована статья под названием «Субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза и бесплодие», представляющая результаты исследования, выполненного при поддержке Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH). Это исследование было экономически обосновано тем фактом, что в США страдают бесплодием 7 млн женщин репродуктивного возраста, а затраты на лечение составляют 12 тыс. долларов на один цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Был сделан вывод, что контаминированный эндометрий при наличии подтвержденного субклинического воспаления является причиной, приводящей к снижению фертильности [11].

Одной из нерешенных проблем в тактике ведения пациентов с БВ остается высокая частота рецидивирования заболевания (около 30% в течение 3 месяцев после лечения) [9].

В настоящее время выделен ряд микроорганизмов, которые ассоциированы с БВ, — это *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Fusobacterium* spp., *Leptotrichia* spp., *Megaesphaera* spp. и другие бактериальные таксоны [7, 10].

Однако отсутствие в настоящее время единого подхода в патогенезе и лечении БВ определяет дальнейшее изучение

взаимоотношений между микробиомами мужского и женского мочепополового тракта, а также разработку новых лекарственных средств для этиотропной и патогенетической терапии [5, 8].

Целью нашего исследования было сравнение микробного состава урогенитального тракта половых партнеров женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим бактериальным вагинозом, обратившихся к гинекологу на этапе преграavidарной подготовки, а также оценка эффективности комбинированного лечения с использованием антибактериальной и иммуномодулирующей терапии на риск рецидива бактериального вагиноза.

Материалы и методы

Общий дизайн исследования

С мая 2016 по ноябрь 2017 г. проспективно проведен отбор пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим БВ, имеющих 3 рецидива подряд в течение периода наблюдения.

Всем пациенткам (n = 238) перед включением в исследование выполнялись микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. В течение клинического наблюдения дополнительно выполнялись клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование венозной крови с определением уровня глюкозы, трансаминаз, мочевины, креатинина, общего билирубина. При наличии повторных значимых отклонений за пределы референсных значений пациентки исключались из исследования.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 20 до 44 лет включительно в момент включения в исследование;
- диагноз бактериального вагиноза (согласно критериям Ньюджента);
- один постоянный половой партнер.

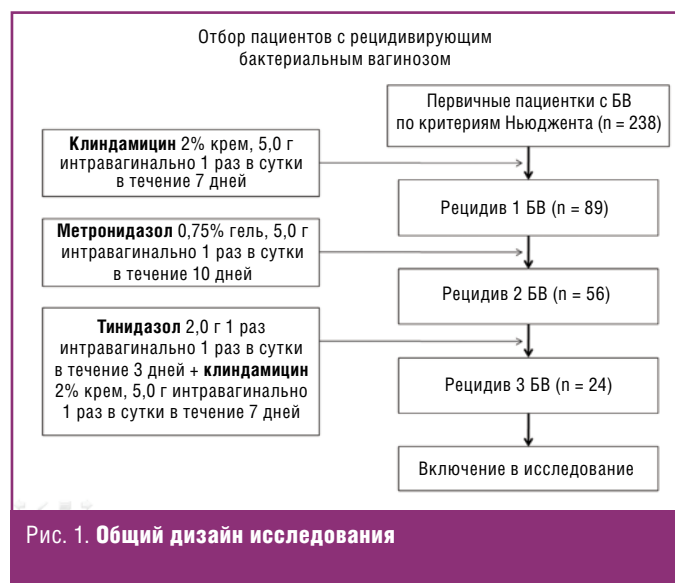
¹ Контактная информация: tapnatalia@yandex.ru

Клинические и социальные данные пациенток с рецидивирующим БВ		
Показатель	Данные первичной выборки	Данные итоговой выборки
Количество пациенток, n	238	24
Возраст (минимальный; максимальный), лет	20–44	22–44
Средний возраст, лет	29,4 ± 6,2	35,8 ± 4,7
Образование		
Высшее	97 (40,8%)	15 (62,5%)
Среднее профессиональное	78 (32,8%)	7 (29,2%)
Среднее	63 (26,4%)	2 (9,1%)
Социальный статус:		
Замужем	159 (66,8%)	7 (29,2%)
Не замужем	79 (33,2%)	17 (70,8%)
Индекс массы тела (кг/м²)		
18,5–24,9	87 (36,6%)	7 (29,2%)
25–29,9	132 (55,5%)	13 (54,2%)
30–34,9	19 (7,9%)	4 (16,7%)
Акушерский анамнез		
Количество родов		
Не было	34 (14,3%)	4 (16,7%)
1	123 (51,7%)	11 (45,8%)
2	72 (30,3%)	9 (37,5%)
3 и более	9 (3,8%)	–
Число медицинских аборт		
Не было	36 (61,1%)	9 (37,5%)
1	6 (33,3%)	13 (54,2%)
2	1 (5,6%)	1 (4,2%)
3 и более	–	1 (4,2%)
Метод контрацепции		
КОК и гестагенные контрацептивы	43 (18,1%)	1 (4,2%)
Барьерные средства контрацепции	58 (24,4%)	2 (9,1%)
Прерванный половой акт	116 (48,7%)	21 (87,5%)
Другие	10 (4,2%)	–
Сочетание методов	11 (4,6%)	–
Сексуально-трансмиссивные заболевания в анамнезе		
Да	74 (31,1%)	19 (79,2%)
Нет	164 (68,9%)	5 (20,1%)
Курение		
Да	84 (35,3%)	9 (37,5%)
Нет	154 (64,7%)	15 (62,5%)

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки младше 20 лет, старше 45 лет;
- возраст супруга старше 55 лет, циркумизия в анамнезе;
- два и более постоянных половых партнеров;
- лактация, беременность или планирование беременности в период участия в исследовании;
- наличие репродуктивно значимых инфекций в момент включения в исследование;
- любые невоспалительные гинекологические заболевания, требующие хирургического лечения и/или назначения лекарственной терапии;
- наличие внутриматочного контрацептива в период проведения клинического наблюдения;
- сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, некомпенсированное нарушение функции щитовидной

Таблица 1



железы и других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы, яичники), в том числе требующее назначения заместительной гормональной терапии;

- психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания, злокачественные заболевания или лимфопролиферативные заболевания в анамнезе или в настоящее время;
- индекс массы тела по Броку (Кетле) более 34,9 кг/м², менее 18,5 кг/м²;
- ВИЧ-позитивные пациентки или пациенты с высоким риском инфицирования, профилактически получающие антиретровирусную терапию, вирусным гепатитом В, С, в том числе в анамнезе;
- нежелание пациентки и/или ее партнера участвовать в исследовании и/или низкая комплаентность;
- участие в любых исследованиях лекарственных препаратов в течение 90 дней до начала данного исследования.

Этиотропная терапия БВ на этапе отбора в исследование

В процессе отбора итоговой выборки пациенты получали стандартную местную терапию клиндамицином (n = 238), местную терапию метронидазолом в пролонгированном режиме (при первом рецидиве, n = 89), комбинированную терапию тинидазолом и клиндамицином (при втором рецидиве, n = 56) [3]. Наблюдение за пациентками с контрольной сдачей отделяемого из влагалища проводилось 1 раз в 2 месяца (и/или дополнительное при наличии характерных жалоб) в течение 6 месяцев. Пациентки с длительностью безрецидивного периода 6 и более месяцев исключались из дальнейшего наблюдения.

Клиническая и социальная характеристика пациенток, включенных в исследование

Для участия в проведении расширенного микробиологического обследования было отобрано 24 женщины в возрасте от 26 до 44 лет (средний возраст — 35,8 ± 4,7 года) в момент включения в исследование (табл. 1) с лабораторно (на основании критериев Ньюджента) подтвержденным третьим рецидивом бактериального вагиноза за период предыдущего клинического наблюдения. Все пациентки имели одного постоянного полового партнера, каждый из которых дал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторное обследование

Всем пациенткам итоговой группы выполнялось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследо-

Таблица 2

Микробный пейзаж вагинального отделяемого у пациенток с рецидивирующим БВ, определяемый с помощью «Фемофлор 16»

№ пациентки	Факультативно-анаэробные микроорганизмы			Облигатно-анаэробные микроорганизмы								Candida spp.	M. hominis	U. spp
	Ent	Str	Staf	Gv+ Pb+ Ps	Eub	Sn+ Lep+ Fus	Meg+ Ve+ Di	La+ Cl	Mob+ Cor	Pep	Av			
1	x(3)	x(2)				x(2)	x(2)		x(1)	x(2)	x(2)		x(2)	
2	x(3)	x(3)	x(3)	x(3)	x(3)						x(1)			
3		x(3)		x(3)		x(3)	x(3)		x(3)	x(1)				x(3)
4		x(3)	x(2)	x(2)		x(3)	x(2)		x(3)	x(3)	x(2)			
5	x(1)		x(1)	x(2)	x(2)							x(1)		
6	x(3)	x(2)				x(2)	x(2)		x(2)		x(2)			x(3)
7		x(3)	x(2)	x(3)	x(2)		x(2)	x(2)	x(3)	x(3)				
8	x(1)	x(1)			x(3)	x(3)				x(3)	x(3)		x(3)	
9		x(2)	x(3)	x(2)	x(3)	x(2)		x(3)	x(1)	x(2)		x(1)		
10		x(2)	x(1)	x(2)			x(1)		x(2)			x(2)		
11	x(3)	x(3)			x(3)	x(3)				x(2)		x(2)		
12			x(3)	x(1)		x(2)	x(2)	x(2)	x(3)	x(3)			x(1)	x(2)
13	x(2)	x(2)	x(1)	x(3)	x(3)								x(3)	
14		x(1)	x(2)		x(2)	x(2)	x(3)			x(1)	x(2)			
15	x(3)		x(3)	x(1)	x(2)		x(1)		x(1)	x(3)				
16			x(3)	x(2)		x(3)		x(2)		x(2)				
17	x(2)	x(2)		x(2)	x(3)	x(1)		x(3)	x(2)	x(2)	x(3)			x(3)
18		x(2)		x(2)	x(3)		x(2)		x(2)		x(2)			
19	x(1)		x(2)			x(3)	x(2)	x(2)		x(2)				
20		x(3)	x(3)		x(3)	x(3)	x(1)				x(2)	x(2)	x(2)	
21	x(2)	x(3)	x(1)	x(3)		x(2)			x(1)	x(3)		x(2)		
22			x(2)	x(2)	x(2)		x(1)						x(3)	
23	x(2)	x(2)				x(3)	x(2)		x(2)	x(3)	x(2)			x(2)
24				x(3)	x(2)	x(2)	x(2)	x(2)	x(2)	x(3)	x(2)			x(3)

Примечание. x — качественно положительный результат в отделяемом из влагалища: в () указано количественное значение микробного агента: 1 — $x < 10^3$, 2 — ($x \in [10^3; 10^5]$), 3 — $x > 10^5$; Av — *Atopobium vaginae*; Cl — *Clostridium* spp.; Cor — *Corynebacterium* spp.; Di — *Dialister* spp.; Ent — семейство *Enterobacteriaceae*; Eub — *Eubacterium* spp.; Fus — *Fusobacterium* spp.; Gv — *Gardnerella vaginalis*; La — *Lachnobacterium* spp.; Lep — *Leptotrichia* spp.; Meg — *Megaesphaera* spp.; Mob — *Mobiluncus* spp.; Pb — *Prevotella bivia*; Ps — *Porphyromonas* spp.; Pep — *Peptostreptococcus* spp.; Sn — *Sneathia* spp.; Str — *Streptococcus* spp.; Staf — *Staphylococcus* spp.; Ve — *Veillonella* spp.

вание содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод ПЦР в режиме реального времени (ДНК-технология, Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также тест «Фемофлор 16» для выявления ДНК факультативных и облигатных анаэробов, в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Candida* spp. и др.

У полового партнера во время осмотра врачом-урологом выполнялось взятие соскоба из уретры и/или соскоба с крайней плоти головки полового члена с последующим микроскопическим исследованием и исследованием микрофлоры урогенитального тракта методом ПЦР в режиме реального времени методом «Андрофлор» (ДНК-технология, Москва).

Комбинированная терапия БВ после получения данных об условно-патогенных микроорганизмах, контаминирующих урогенитальный тракт

В зависимости от состава микробного пейзажа пациентки и их половые партнеры получали системную антибактериальную терапию вместе с адъювантной иммуномодулирующей терапией. Все пациентки и их половые партнеры получали системную противомикробную терапию Флемоклав солютаб® по 1,0 г 2 раза в сутки 10 дней, при наличии внутриклеточных агентов (*Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma* spp.)

дополнительно назначался Вильпрафен® 500 мг 3 раза в сутки 10 дней. В качестве иммунотерапии назначался интерферон альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С Виферон® 500 000 МЕ ректально 10 дней 2 раза в сутки, далее Виферон® 500 000 МЕ ректально 1 раз в 4 дня по 2 свечи в день приема 10 циклов [1, 3].

Наблюдение за пациентками после окончания комбинированной терапии

В периоде последующего наблюдения (после проведения комбинированного лечения) независимо от клинических проявлений 1 раз в 60 ± 14 дней, начиная от момента окончания системной терапии, проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища. При появлении клинических проявлений урогенитальной инфекции и/или других жалоб проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом ПЦР в реальном времени. Дальнейшее решение о продолжении участия пациентки в исследовании принималось индивидуально в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Статистический анализ результатов исследования

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ

Таблица 3

Микробный пейзаж отделяемого из уретры и/или крайней плоти, определяемый с помощью «Андрофлор» (без абсолютных патогенов), у постоянных половых партнеров пациенток с рецидивирующим БВ

№ пациента	Нормофлора			УПМ, ассоциированная с БВ							УПМ, анаэробы				Haemophilus spp.	Psa + Ral + Bur	Ent + Ens	Candida spp.	Клинический диагноз
	Str	Staf	Cor	GV	Meg + Ve + Di	Sn + Lep + Fus	U. ureal.	U. parvum	M. hominis	Atopobium cluster	Bac + Ps + Prev	Ans	Pep + Par	Eub					
1	x(2)		x(2)	x(1)	x(3)	x(3)			x(1)		x(3)	x(2)	x(2)	x(2)			x(2)		
2	x(3)	x(3)	x(3)			x(1)				x(1)	x(3)	x(2)	x(1)	x(3)		x(2)	x(3)		
3	x(2)	x(2)		x(3)	x(2)	x(3)	x(2)	x(2)		x(1)	x(2)		x(2)	x(1)	x(2)		x(1)		У
4	x(2)	x(2)	x(3)		x(3)	x(3)				x(2)		x(3)	x(3)	x(1)					
5		x(3)	x(2)	x(2)	x(3)	x(2)				x(3)	x(3)	x(1)		x(3)		x(3)		x(2)	
6	x(3)		x(3)	x(1)	x(2)	x(2)		x(2)			x(1)		x(3)	x(3)		x(1)	x(2)		
7	x(3)	x(2)	x(2)	x(1)	x(3)			x(1)			x(2)	x(1)		x(2)			x(3)		БП
8	x(3)			x(2)		x(3)			x(3)	x(1)	x(1)	x(2)	x(3)	x(3)			x(2)		
9	x(2)	x(2)	x(3)	x(2)	x(2)	x(2)						x(1)	x(3)	x(3)		x(2)	x(1)	x(2)	
10		x(3)		x(3)	x(1)				x(1)		x(1)		x(1)	x(1)	x(1)		x(3)	x(3)	
11		x(3)	x(2)			x(2)				x(2)	x(1)	x(2)	x(3)	x(3)		x(1)	x(2)	x(1)	
12	x(3)	x(3)	x(2)	x(3)	x(3)			x(1)			x(2)	x(1)	x(2)	x(3)		x(1)	x(3)		
13	x(2)	x(2)	x(3)	x(2)	x(2)					x(1)	x(1)	x(2)	x(2)	x(3)			x(3)		
14	x(3)	x(3)	x(2)		x(3)	x(3)					x(3)	x(2)	x(3)	x(1)			x(1)		
15	x(2)	x(2)			x(2)	x(1)					x(1)		x(1)	x(3)		x(2)	x(1)		
16		x(2)	x(3)	x(2)		x(3)				x(1)	x(2)	x(1)	x(2)		x(2)				
17	x(3)	x(2)		x(3)		x(2)				x(3)		x(2)	x(2)	x(1)			x(2)		БП
18	x(2)		x(2)	x(3)	x(2)	x(2)				x(1)	x(2)	x(2)		x(3)		x(1)	x(1)		
19		x(3)	x(2)	x(2)	x(1)			x(1)		x(1)	x(2)	x(1)	x(2)	x(3)		x(2)	x(1)		
20	x(3)	x(3)			x(2)	x(3)			x(2)	x(2)	x(1)		x(1)	x(1)	x(1)		x(2)		
21	x(2)		x(3)	x(1)	x(2)	x(3)						x(3)	x(3)	x(3)	x(3)		x(3)	x(2)	
22		x(2)	x(3)		x(2)	x(3)				x(2)	x(2)	x(1)		x(1)			x(1)	x(1)	
23	x(3)	x(3)	x(2)	x(1)	x(3)			x(1)		x(2)	x(2)		x(1)	x(3)		x(2)	x(2)		БП
24	x(2)	x(2)		x(3)	x(2)	x(3)	x(1)			x(1)		x(3)	x(3)	x(1)			x(2)		

Примечание. x — качественно положительный результат в материале соскоба из уретры и/или с крайней плоти головки полового члена: в () указано количественное значение микробного агента: 1 — $x < 10^3$, 2 — $(x \in [10^3; 10^5])$, 3 — $x > 10^5$; Ans — *Anaerococcus* spp.; Bac. — *Bacteroides* spp.; Bur — *Burkholderia* spp.; Cor — *Corynebacterium* spp.; Di — *Dialister* spp.; Ens — *Enterococcus* spp.; Ent — *Enterobacteriaceae*; Eub — *Eubacterium* spp.; Fus — *Fusobacterium* spp.; GV — *Gardnerella vaginalis*; Lep — *Leptotrichia* spp.; Meg — *Megaesphaera* spp.; Par — *Parvimonas* spp.; Pep — *Peptostreptococcus* spp.; Prev — *Prevotella* spp.; Ps — *Porphyromonas* spp.; Psa — *Pseudomonas aeruginosa*; Ral — *Ralstonia* spp.; Sn — *Sneathia* spp.; Staf — *Staphylococcus* spp.; U. ureal. — *Ureaplasma urealyticum*; Ve — *Veillonella* spp.; У — уретрит; Б — баланопостит.

Excel, SPSS Statistics 17.0. Для сравнения количественных признаков использовали среднее значение признака со стандартной ошибкой среднего. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Конкордантность рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Конкордантность} = \frac{\text{количество пар с наличием признака у двух объектов в паре}}{\text{количество пар с наличием признака в паре}} \times 100\%$$

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003, было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

При молекулярно-биологическом исследовании отделяемого из влагалища методом «Фемофлор 16» *Gardnerella vaginalis* выделена в 16 (66,7%) случаях, *Atopobium vaginae* — в 11 (45,8%) случаях, при этом сочетание двух агентов имело место в 5 (20,8%) случаях, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. идентифицировались в 6 (25,0%) пробах каждая, причем сочетание инфектов определялось в 1 (4,2%) случае. Во всех указанных случаях имело место снижение концентрации или полное отсутствие *Lactobacillus* spp. (табл. 2).

При обследовании постоянных половых партнеров пациенток с рецидивирующим течением БВ только четверо мужчин имели клинические проявления воспалительных заболеваний мочеполовой системы, что позволило с учетом лабораторных данных выставить диагноз неспецифический уретрит (N34.1 по МКБ-10) в 1 (4,2%) случае и неспецифический баланопостит (48.1 по МКБ-10) в 3 (12,5%) случаях. Однако

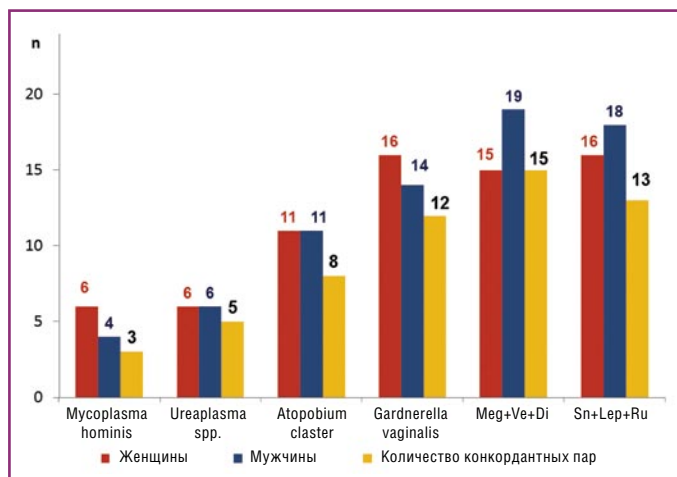


Рис. 2. Распространенность условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с БВ, в парах половых партнеров, где имеет место рецидивирующее течение бактериального вагиноза у женщин

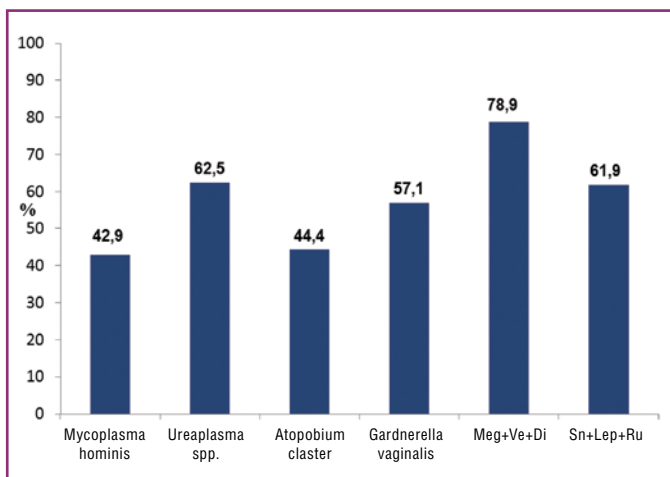


Рис. 3. Конкордантность в парах половых партнеров с рецидивирующим течением бактериального вагиноза у женщин по наличию условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с БВ

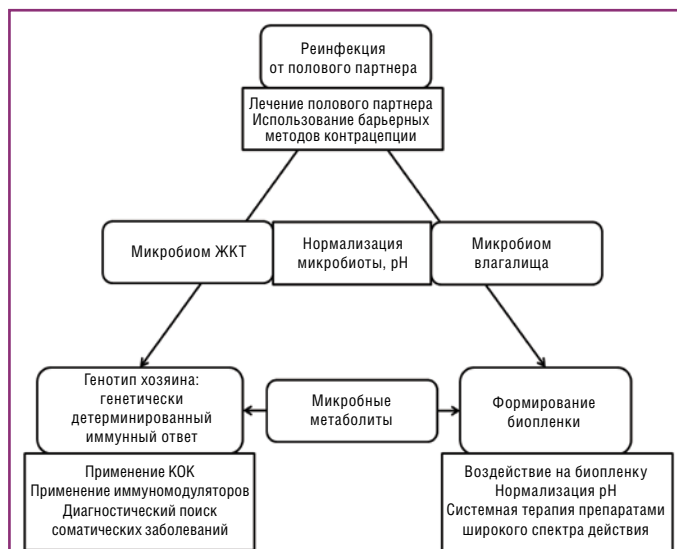


Рис. 4. Факторы, способствующие рецидивирующему течению БВ и потенциальные стратегии лечения

Обсуждение результатов

В целом проблема рецидивирующего течения воспалительных заболеваний мочеполовой системы обусловлена динамически меняющейся структурой этиологических факторов, нарастающей антибиотикорезистентностью, а также трудностями в диагностике микробных агентов, что, соответственно, определяет неудачи этиотропной терапии.

Качественная лабораторная диагностика современными диагностическими методами, которая должна применяться при рецидивирующем характере воспалительного заболевания, расширяет возможности этиотропной терапии. Новые методы диагностики, а именно метод полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени, позволяет выявлять ДНК/РНК микроорганизмов вне зависимости от их культуральных и морфологических особенностей, в том числе инфектов, не поддающихся культивированию; охарактеризовать структуру микробиоты соответствующего биотопа, выявить соотношение содержания лактобактерий к условно-патогенной флоре, ассоциированной с бактериальным вагинозом, для оценки патогенетической роли каждой группы микроорганизмов у данного пациента. По результатам нашего исследования имела место качественная и количественная дискордантность в отношении условно-патогенных агентов, что требует как дальнейшего изучения, так последовательной коррекции взглядов на терапию нарушения микробиоценоза урогенитального тракта не как у отдельного пациента, а как у сексуальной пары [6, 7].

В ряде исследований было показано присутствие ассоциированных с БВ бактерий в образцах эндометрия у пациенток с бесплодием и самопроизвольными выкидышами в анамнезе. Бактериальный вагиноз по-прежнему ассоциируется с привычной потерей плода и выкидышами на поздних сроках гестации [12].

По некоторым данным частота рецидивов БВ у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров, однако проведенные исследования по лечению сексуальных партнеров, с одной стороны, чрезмерно различаются по объему и выбору этиотропной терапии, с другой стороны, характеризуются низкой валидностью. Поэтому применение барьерных методов контрацепции и лечение полового партнера обозначены как часть возможной стратегии в профилактике рецидивирующего течения БВ (рис. 4) [5, 6, 13].

по данным исследования микробиоты в соскобе из уретры и/или с крайней плоти головки полового члена методом «Андрофлор» *Gardnerella vaginalis* выделена в 14 (58,3%) образцах, *Atopobium claster* — в 11 (45,8%) образцах, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* определялись в 4 (16,7%), 5 (20,8%) и 2 (8,3%) случаях соответственно (табл. 3).

Candida spp. были обнаружены у 6 (25,0%) женщин и 6 (25,0%) мужчин, однако конкордантность имела место в 5 парах и составила 71,4%. В целом конкордантность в парах половых партнеров с рецидивирующим течением бактериального вагиноза у женщин по наличию условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом, составила от 78,9% до 42,9%.

После проведения комбинированного лечения (этиотропная антибактериальная терапия + виферонотерапия) в течение всего периода наблюдения за пациентками достигнута стойкая клиническая и лабораторная ремиссия БВ. На сентябрь 2016 г. медиана наблюдения за пациентками составила 8,6 месяца (7 месяцев — 11 месяцев).

Рецидивирующее течение воспалительного заболевания, возможно, определяется исходными свойствами макроорганизма, при котором изменение одной или нескольких звеньев иммунологической реакции выливается в иммунопатологический процесс и/или способствует хронизации инфекции [2, 4]. Возрастающая резистентность микроорганизмов к препаратам стандартной противомикробной терапии как глобальная проблема определяет необходимость в поиске новых эффективных лекарственных препаратах, способных амплифицировать эффекты проводимых лечебных мероприятий [7, 10]. Добавление препарата Виферон® (интерферон альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С) — иммуномодулятора с высоким профилем безопасности к стандартной этиотропной терапии супружеской пары, в частности на этапе прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием, привычной потерей плода инфекционного генеза, обеспечивает профилактику рецидива воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Основным действующим лекарственным веществом данного препарата является рекомбинантный интерферон альфа, иммуномодулирующие эффекты которого выражаются в индукции экспрессии молекул МНС I класса, стимуляции дифференцировки Т-хелперов в Th1-лимфоциты, в результате чего усиливается (восстанавливается) нарушенная цитотоксическая активность иммунокомпетентных клеток, что способствует снижению рецидивов инфекционных заболеваний. Наличие в препарате Виферон® хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике антиоксидантов (витаминов Е и С) амплифицирует активность рекомбинантного интерферона в 10–14 раз [1]. ■

Литература

1. Бабанов С. А., Агаркова И. А. Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций урогенитального тракта // Медицинский совет. 2012; 7: 31–36.
2. Прошин С. Н., Глушаков Р. И., Шабанов П. Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // Гены и клетки. 2011; 6 (1): 91–97.
3. Савичева А. М., Соколовский Е. В., Тапильская Н. И. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей/Под ред. Э. К. Айламазяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 320 с.
4. Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // Гинекология. 2014; 16 (1): 104–109.
5. Bradshaw C. S., Brotman R. M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis — striving for long-term cure // BMC Infect Dis. 2015; 15: 292.
6. Bradshaw C. S., Sobel J. D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl 1: S. 14–20.
7. Herbst-Kralovetz M. M., Pyles R. B., Rafter A. J. et al. New systems for studying intercellular interactions in bacterial vaginosis // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl 1: S. 6–13.
8. Martin D. H., Marrazzo J. M. The vaginal microbiome: current understanding and future directions // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl. 1: S. 36–41.
9. Muzny C. A., Schwabke J. R. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl 1: S. 1–5.
10. Nobile C. J., Mitchell A. P. Microbial biofilms: e pluribus unum // Curr Biol. 2007; 17: 349–353.
11. Swidsinski A., Verstraeten H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // PLoS One. 2013; 8 (1): e53997.
12. Işık G., Demirezen Ş., Dönmez H. G., Bektaş M. S. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses // J Cytol. 2016. Jul-Sep; 33 (3): 135–14.
13. Plummer E. L., Vodstrcil L. A., Danielewski J. A., Murray G. L., Fairley C. K., Garland S. M., Hocking J. S., Tabrizi S. N., Bradshaw C. S. Combined oral and topical antimicrobial therapy for malt partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples // A pilot study. 2018, Jan 2; 13 (1). P. 1–11.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ

размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ

здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ

баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат



виферон | (499) 193 30 60 | viferon.su

для медицинских работников и фармацевтов

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Москва	Акушеры-гинекологи	12.03–06.04	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	12.03–27.04	1,5 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра общей врачебной практики ИПО, Москва	Врачи общей практики (семейные врачи)	12.03–06.04	1 мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии ЛФ, Москва	Анестезиологи, реаниматологи	26.02–10.04	1,5 мес
Урология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии ЛФ, Москва	Урологи	19.04–04.06	1,5 мес
Эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии ЛФ, Москва	Эндокринологи	12.02–14.03	1 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	26.02–27.03	1 мес
Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебных специальностей	12.03–24.03	0,5 мес
Бесплодный брак	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии ЛФ, Москва	Акушеры-гинекологи	28.02–06.03	0,5 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры, аллергологи, врачи общей практики	26.02–02.03	0,5 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики	05.03–02.04	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача лечебной специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, врачи лечебных специальностей	12.02–09.04	2 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Преподаватели медицинских ВУЗов и образовательных учреждений ДПО	12.03–07.04	1 мес
Клиническая электрокардиография и другие неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторинга ЭКГ и АД)	РМАНПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи функциональной диагностики ЛПМО	14.03–10.04	1 мес

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 03
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 03
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2018 г.

16+

Реклама



Реклама



Пробиотический кисломолочный продукт Actimel®:

-  содержит специальный пробиотический штамм лактобактерий L.Casei Imunitass
-  помогает укреплять иммунитет ребенка
-  эффективность Actimel® подтверждена клиническими исследованиями* с участием детей и взрослых.



Рекомендовано Российским
научным обществом иммунологов
для ежедневного употребления

*28 международных исследований

НОВИНКА
для
ДЕТЕЙ
старше 3-х лет